PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶:
C12N 15/48, C12Q 1/70, C07K 14/15,
A61K 31/70

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/67395

- (43) Date de publication internationale: 29 décembre 1999 (29.12.99)
- (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01513
- (22) Date de dépôt international:

23 juin 1999 (23.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:

98/07920

23 juin 1998 (23.06.98)

FR

A1

- (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE-INSERM [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ALLIEL, Patrick, M. [FR/FR]; 4, rue Lazare Carnot, F-92140 Clamart (FR). PERIN, Jean-Pierre [FR/FR]; 182, rue d'Aulnay, F-92350 Le Plessis-Robinson (FR). RIEGER, François [FR/FR]; 38 bis, boulevard de la République, F-92100 Boulogne (FR).
- (74) Mandataire: CABINET ORES; 6, avenue de Messine, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont

- (54) Title: NUCLEIC SEQUENCE AND DEDUCED PROTEIN SEQUENCE FAMILY WITH HUMAN ENDOGENOUS RETROVIRAL MOTIFS, AND THEIR USES
- (54) Titre: FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX ENDOGENES HUMAINS, ET LEURS APPLICATIONS

(57) Abstract

The invention concerns a novel nucleic sequence and deduced protein sequence family with whole or partial human endogenous retroviral motifs. The invention also concerns the detection and/or the use of said nucleic sequences and said corresponding protein sequences or fragments of said sequences, for diagnostic, prophylactic and therapeutic uses, in particular for neuropathological conditions with autoimmune constituent such as multiple sclerosis. Said purified nucleic acid sequences comprise all or part of a sequence coding for a human endogenous retroviral sequence having at least env-type retroviral motifs, corresponding to the sequence SEQ ID NO:1 or to a sequence having a homology level with said sequence SEQ ID NO:1 not less than 80 % on more than 190 nucleotides or not less than 70 % on more than 600 nucleotides for env-type domains. The invention further concerns the use of the flanking or adjacent sequences of said sequences and controlled by the latter, as diagnostic reagents.

(57) Abrégé

Nouvelle famille de séquences nucléiques et de séquences protéiques déduites, qui présentent des motifs rétroviraux endogénes humains complets ou partiels. Détection et/ou utilisation desdites séquences nucléiques et desdites séquences protéiques correspondantes ou de fragments de ces séquences, dans le cadre d'applications diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, en particulier pour des neuropathologies à composante autoimmune comme la sclérose en plaques. Lesdites séquences d'acide nucléique purifié comprennent tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogéne humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type env, répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80 % sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type env. Utilisation des séquences flanquantes ou adjacentes desdites séquences et contrôlées par ces demières, comme réactifs de diagnostic.

miana . . .

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

ΛL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
ΑU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
ΛZ	Azerbaidjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
ВJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	1L	Israēl	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amériqu
CA.	Canada	IT	Italic	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	Li	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX ENDOGENES HUMAINS, ET LEURS APPLICATIONS

La présente invention est relative à une nouvelle famille de séquences nucléiques et de séquences protéiques déduites, qui présentent des motifs rétroviraux endogènes humains complets ou partiels, ainsi que des séquences flanquantes ou adjacentes desdites séquences, et contrôlées par ces dernières : modification de l'expression ou altération de la structure (polyadénylation, épissage alternatif...) desdites séquences flanquantes.

5

10

15

L'invention est également relative à la détection et/ou à l'utilisation desdites séquences nucléiques et desdites séquences protéiques correspondantes, dans le cadre d'applications diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques, en particulier pour des neuropathologies à composante autoimmune comme la sclérose en plaques.

L'invention concerne aussi l'obtention de sondes nucléiques double brins et simple brin anti-sens, de ribozymes, aptes à moduler la réplication virale (T.R. Cech, Science, 1987, 236, 1532-1539; R.H. Symons. *Trends Biochem. Sci.*, 1989, 14, 445-450) des molécules recombinantes correspondantes, et des anticorps associés.

Les rétrovirus sont des virus qui se répliquent uniquement en utili20 sant la voie inverse du traitement classique de l'information génétique. Ce processus,
nommé transcription inverse, est médié par une ADN polymérase ARN dépendante ou
transcriptase reverse, codée par le gène pol. Les rétrovirus codent aussi au minimum
pour deux gènes additionnels. Le gène gag code pour les protéines du squelette, matrice, nucléocapside et capside. Le gène env code pour les glycoprotéines d'enveloppe.
25 La transcription rétrovirale est régulée par des régions promotrices ou "enhancers",
situées dans des régions hautement répétées ou LTR (Long Terminal Repeat) et qui
sont présentes aux deux extrémités du génome rétroviral.

Lors de l'infection d'une cellule, la polymérase fait une copie ADN du génome ARN; cette copie peut alors s'intégrer dans le génome humain. Les rétrovirus ne tuent pas les cellules qu'ils infectent, mais au contraire améliorent souvent leur rapidité de croissance. Les rétrovirus peuvent infecter des cellules germinales ou des embryons à un stade précoce ; ils peuvent dans ces conditions, intégrer la lignée germinale et être transmis par transmission mendélienne verticale, ce qui constitue la relation la plus étroite entre un hôte et son parasite. Ces virus endogènes peuvent dégénérer au cours des générations de l'organisme hôte et perdre leurs propriétés initiales. Cependant certains d'entre eux peuvent conserver tout ou partie de leurs propriétés ou des propriétés des motifs les composant, ou encore acquérir de nouvelles propriétés fonctionnelles présentant un avantage pour l'organisme hôte, ce qui expliquerait la préservation de leur séquence.

L'existence de motifs endogènes présentant de longs cadres de lecture ouverts et/ou soumis à une forte pression de sélection peut donc être indicatrice d'une fonction biologique préservée ou acquise, qui peut correspondre à un bénéfice pour l'organisme hôte. Ces séquences rétrovirales peuvent aussi subir, au cours des générations, des modifications discrètes qui vont être à même de réveiller certaines de leurs potentialités et engendrer ou favoriser des processus pathologiques. Il est apparu récemment nécessaire de faire le bilan et d'identifier ces séquences afin de pouvoir évaluer leur impact fonctionnel.

Les séquences rétrovirales endogènes humaines ou HERVs représentent une part importante du génome humain. Ces régions rétrovirales se présentent sous plusieurs formes :

- des structures rétrovirales endogènes complètes associant des motifs gag, pol et env, flanqués de séquences nucléiques répétées, qui montrent une analogie significative avec la structure LTR-gag-pol-env-LTR des rétrovirus infectieux,
- des séquences rétrovirales tronquées; par exemple, les rétrotransposons sont privés de leur domaine env et les rétroposons ne possèdent pas les régions env et LTR.

Jusqu'à présent l'étude de ces régions du génome a été négligée chez l'Homme pour deux raisons essentielles :

- l'existence d'insertions/délétions qui peuvent décaler le cadre de 30 lecture et de mutations qui modifient la séquence. Ces modifications entraînent des altérations de la structure et par conséquent de la fonction biologique de ces motifs.

20

- l'absence d'associations avérées avec des pathologies humaines.

La connaissance, récente de fragments significativement représentatifs du génome humain et une orientation des recherches vers une étude structure/fonction des motifs rétroviraux endogènes, ont permis de préciser l'intérêt de ces régions. L'implication de séquences endogènes tronquées ou complètes dans des pathologies chez l'animal est documentée; par exemple leur association avec des processus tumoraux a été clairement mise en évidence (S.K. Chattopadhyay et coll., 1982. Nature, 295, 25-31). Une recherche visant à préciser l'association ou l'influence des HERVs dans des pathologies humaines se justifie donc aujourd'hui.

Une classification des éléments HERV a été proposée (Tönjes R.R. et al., AIDS & Hum. Retrovirol., 1996, 13, S261-S267; A.M. Krieg et al., FASEB J., 1992, 6, 2537-2544). Elle est basée sur une homologie de ces séquences avec des rétrovirus isolés chez les animaux, à l'aide de sondes rétrovirales hétérologues. En effet, en général, les HERVs présentent relativement peu d'homologie avec des rétrovirus infectieux humains connus.

Les familles de classe I présentent une homologie de séquence avec les rétrovirus de mammifères de type C; on peut citer notamment la superfamille ERI, proche du virus MuLV (murine leukemia virus) et du virus BaEV (baboon endogenous virus).

Les familles de classe II présentent une homologie de séquence avec les rétrovirus de mammifères de type B tel que le MMTV (mouse mammary tumour virus) ou les rétrovirus de type D tel que le SRV (squirrel monkey retrovirus).

D'autres familles ont également été décrites ; parmi celles-ci, on peut citer des HERVs qui présentent, de manière exceptionnelle, une homologie partielle avec HTLV-1 (RTVL-H) ou des virus de primates ; HRES-1, par exemple, présente une homologie de séquence avec des HTLVs.

Les programmes de très grand séquençage du génome humain permettent aujourd'hui de disposer d'un nombre significatif de nouvelles séquences rétrovirales. L'usage de logiciels de traitement de données permet d'identifier et d'analyser ces gènes. Dans ce contexte une recherche systématique portant sur l'ensemble des informations disponibles à ce jour a été engagée afin d'identifier de nouvelles séquences

rétrovirales endogènes humaines en fonction de certains critères d'analyse :

- présence de longs cadres de lecture ouverts conservés au cours de l'évolution de l'organisme hôte et pouvant laisser envisager une fonction biologique.
- analogie avec des séquences déjà caractérisées en dehors ou dans le domaine des rétrovirus,
- localisation dans des régions de susceptibilité pour certaines pathologies ou à proximité de gènes essentiels, par exemple dans les domaine du cancer, des régulation du système immunitaire ou dans certaines neuropathologies.

Les recherches effectuées par les Inventeurs, dans des bases de données de séquences leur ont permis d'identifier un ensemble de séquences ou de motifs rétroviraux endogènes dont l'expression normale ou pathologique peut favoriser ou perturber un effet protecteur vis-à-vis de processus pathologiques, ou intervenir dans le déclenchement ou l'aggravation de pathologies.

La présente invention a pour objet un fragment d'acide nucléique purifié, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogène humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type env, répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type env.

On entend par séquence homologue, aussi bien une séquence qui présente une identité complète ou partielle avec la séquence SEQ ID NO:1 précitée qu'une séquence qui présente une similarité partielle avec ladite séquence SEQ ID NO:1.

Selon un mode de réalisation avantageux dudit fragment, il présente à la fois des motifs rétroviraux correspondant à un domaine env et répondant à la séquence SEQ ID NO:1 et des motifs rétroviraux correspondant à un domaine gag et répondant à la séquence SEQ ID NO:2 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie supérieur ou égal à 80 % sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70 % sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type env et un niveau d'homologie supérieur ou égal à 90 % sur plus de 700 nucléotides ou supérieur ou

égal à 70 % sur plus de 1200 nucléotides pour les domaines de type gag. lesquels motifs ne présentent aucune insertion ou délétion de plus de 200 nucléotides.

Lesdits fragments constituent une nouvelle famille de séquences rétrovirales endogènes humaines (famille HERV-7q) qui présente une homologie de séquence avec les rétrovirus MSRV, tels que décrits dans la Demande Internationale WO 97/06260; lesdits fragments selon la présente invention présentent :

- deux motifs nucléotidiques répétés de 711 pb (figure 3), présentant des signaux caractéristiques identifiés dans des LTRs (Long Terminal Repeats): promoteurs de transcription de type boîtes TATAA ou CCAAT. Ces domaines répétés encadrent trois motifs déduits de type-gag, pol et env (figure 2).

- un motif de type env (positions 6965 nt - 9550 nt sur la séquence SEQ ID NO:3 ou sur la figure 1) qui contient un long cadre de lecture ouvert de 1620 nucléotides (positions 7874-9493 de la séquence ID NO:3 et figure 1), codant pour une protéine de séquence inédite de 540 acides aminés appelée envérine (figure 4 et SEQ ID NO:26) et fragment souligné de la figure 18. On retrouve à l'intérieur du domaine trans-membranaire de ce domaine env, un motif peptidique de type CKS-25/CKS-17 (figure 5), reconnu pour présenter des fonctions immunosuppressives sur les cellules lymphocytaires hôtes (M. Mitani et coll., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 237-240). Un domaine de type doigt de zinc (zinc-finger) HX₃₋₁HX₂₂-33CX₂C (Kulkolski et coll., 1992, Mol. Cell. Biol., 12, 2331-2338), que l'on retrouve dans des domaines de type intégrase est identifié dans un autre cadre de lecture. Ce domaine env particulier signe la caractéristique de nouveaux motifs rétroviraux endogènes.

- le motif (positions 3065 nt - 4390 nt sur la séquence SEQ ID NO:3)

de type-gag codant pour des motifs protéiques selon la figure 6 (SEQ ID NO:58)

(positions 3118-4198 de la SEQ ID NO:3) a été identifié grâce à des analogies avec des domaines gag connus. On retrouve, par exemple, la région d'homologie majeure

QX3EX7R (Benit et coll., 1997, J. Virol., 71, 5652-5657). Le motif de fixation des acides nucléiques CX2CX3-4HX4C, situé en position C-terminale, est identifié dans un autre cadre de lecture (Covey et coll., 1986, Nucleic Acids Res., 14, 623-633). En amont du domaine gag on détecte un motif de 182 nucléotides répété deux fois (figure

1).

20

25

30

- le domaine pol présente les consensus classiques d'une région pol de rétrovirus au niveau des domaines protéase, transcriptase reverse et RNAse H. On retrouve dans pol un motif proche du consensus LLDTGA (Weber et coll., 1988, Science, 243, 928-931). Les motifs D et AF, LPQ et SP, et YVDD (Xiong et Eickbush, 1990, EMBO J., 9, 3353-3362), sont respectivement retrouvés dans les 3°, 4° et 5° boîtes d'homologie. Les motifs YTDGSS et TDS sont présents dans la région de la RNAse H,

- les régions gag et pol pourraient être considérées comme jointives 10 avec un passage de la région gag à la région pol par un décalage du cadre de lecture.

La présente invention englobe les séquences appartenant à la famille HERV-7q telle que définie ci-dessus (présence de la séquence SEQ ID NO:1 ou d'une séquence homologue ou présence à la fois des séquences SEQ ID NO:1 et SEQ ID NO:2) et notamment les séquences SEQ ID NO:3-22, 28 et 61; elle englobe également les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes ainsi que les fragments issus des régions codantes des séquences précédentes correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires. (SEQ ID NO:37-57, 59-60 et 121-122).

Ces différents fragments peuvent avantageusement être utilisés comme amorces ou comme sondes (réactifs A); ils s'hybrident spécifiquement dans des conditions de forte stringence à une séquence de la famille HERV-7q.

Parmi ces fragments, on peut citer, de préférence les fragments suivants:

- un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865 de la SEQ ID NO:3;

Amorces et sondes spécifiques de la région gag

- une amorce G1F, sens, localisée dans la région amont du domaine gag de HERV-7q : 5' GGACCATAGAGGACACTCCAGGACTA 3' (SEQ ID NO:37);

- une amorce G1R, anti-sens, localisée dans la région 3' terminale du

domaine gag: 5' CCTCAGTCCTGCTGCTGGATCATCT 3' (SEQ ID NO:38)

- le fragment de 1505 nt amplifié par le couple G1F-G1R est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits d'amplification des PCR;

5 - une amorce G2F, sens nichée : (SEQ ID NO:39)
5' CCTCCAAGCAGTGGGAGGAAGAAATT 3'

- une amorce G2R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:40)

5' CCTTCCCTGTGTTATTGTGGACATCATT 3'

- une amorce G4F, sens nichée : (SEQ ID NO:41)

10 5' GGAAGAAGTCTATGAATTATTCAATGATGT 3'

- une amorce G3F, sens nichée: (SEQ ID NO:42)

5' GGGACACAGAATCAGAACATGGAGATT 3'

- une amorce G4R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:43)

5' GCCTTCAGAAGAGTCAGGTGACAGAGA 3'

- une amorce G5R, anti-sens nichée : (SEQ ID NO:44)

5'GAGCCTCCAAAGTCCACTTGCCTGA 3'

Amorces et sondes spécifiques de la région env

- une amorce E1F, sens : (SEQ ID NO:45)

5' GATTTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGAT 3'

- une amorce E1R, anti-sens : (SEQ ID NO:46)

5' CTAGGAAATCCAGCTAGTCCTGTCTCA 3'

- le fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces E1F-E1R, est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits d'amplification des PCR.

- une amorce E2F, sens : (SEQ ID NO:47)

5' CCAAGACAGCCAACTTAGTTGCAGACAT 3'

- une amorce E2R, antisens : (SEQ ID NO:48)

5' GGACGCTGCATTCTCCATAGAAACTCTT 3'

- une amorce E3F, sens : (SEQ ID NO:49)

30 5' GCAATACTACATACACAACCAACTCCCAA 3'

- une amorce	E3R, anti-sens	: (SEO II	NO:50)
wite dilitates.		. (,

- 5' GGGGGAGGCATATCCAACAGTTAGTA 3'
- une amorce E4F, sens : (SEQ ID NO:51)
- 5' CCATCTACACTGAACAAGATTTATACACTT 3'

5 - une amorce E4R, anti-sens : (SEQ ID NO:52)

5' AATGCCAGTACCTAGTGCACCTAGCACT 3'

- une amorce E5F, sens : (SEQ ID NO:53)

5' CGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAA 3'

- une amorce E6F, sens : (SEQ ID NO:54)

5' AGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGAT 3'

- une amorce E5R : (SEQ ID NO:55)

5'GCGTAGTAGAGGTTGTGCAGCTGAGAT 3'

- une amorce ExF: (SEQ ID NO:56)

CCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAAT

- une amorce ExR : (SEQ ID NO:57)

ACCGCTCTAACTGCTTCCTGCTGAATT

Tous les oligonucléotides sont conçus pour pouvoir générer une amorce sens et une amorce anti-sens par un décalage de la séquence de l'amorce de référence de 1 à 7 nucléotides vers le côté 5' ou vers le côté 3': la modification de la séquence peut entraîner une modification de la taille de l'amorce de 1 à 7 nucléotides selon les cas. Les amorces choisies peuvent être optimisées selon les cas par un raccourcissement ou un allongement portant sur 1 à 9 nucléotides.

De manière préférée, l'hybridation, le clonage, le sous-clonage, l'obtention, la préparation et l'analyse des acides nucléiques, des peptides et des anticorps, le séquençage des acides nucléiques et des peptides, l'hybridation in situ et l'immunohistochimie sont réalisés dans les conditions décrites dans les ouvrages suivants :

- Current Protocols in Molecular Biology. Eds. F.M Ausubel, R. Brent & R.E Kingston et coll. Green Publishing associates and Wiley Interscience.
- Molecular Cloning: a laboratory manual. Eds. J. Sambrook, E.F. Fritsch & T. Maniatis. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor.

30

- The Practical Approach series. Eds. D. Rickwood & B.D. Ames. IRL Press and Oxford University Press. En particulier, antibodies I & II; DNA cloning I, II, III; Nucleic acid and protein sequence analysis; Nucleic acid hybridization; Nucleic acid sequencing; Oligonucleotide synthesis; Protein purification applications; Protein purification methods; Protein sequencing; Transcription and translation: Gels electrophoresis of nucleic acids; Gels electrophoresis of proteins; Genome analysis; HPLC of macromolecules; Human genetic diseases; Microcomputing in biology; Molecular neurobiology; Mutagenicity testing; Essential molecular biology I & II.

- Proteome research: New frontiers in functional genomics. Eds 10 M.R. Wilkins & coll.. Springer.

La séquence rétrovirale endogène humaine (SEQ ID NO:3), située sur le bras long du chromosome 7 correspond à la séquence HERV-7q; elle présente 10,5 kb (fig. 1 et 2) et répond aux critères précédemment définis.

La recherche de domaines présentant des similitudes, tout ou partie, avec les régions gag et env de HERV-7q a abouti à l'identification de nouvelles séquences rétrovirales endogènes. Ces séquences peuvent présenter la structure d'un rétrovirus endogène complet comme la séquence rétrovirale endogène située à proximité du gène des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules-T, et dénommée en conséquence HERV-TcR; à titre d'exemple la figure 7 montre la comparaison des alignements nucléiques des domaines gag respectifs de HERV-7q et HERV-TcR (séquence HG12, SEQ ID NO:19). On trouve aussi des structures rétrovirales partielles. Ces domaines rétroviraux similaires à HERV-7q sont identifiées dans des séquences nucléiques indépendantes comme le montre leur localisation chromosomique. Des motifs nucléiques (appelés ici, HEx ou HGx et respectivement analogues à des domaines de type env ou gag) ressemblant aux domaines env ou gag de HERV-7q ont été retrouvés, à l'aide des banques de données précitées :

- HE2: chromosome 17 (SEQ ID NO:4),
- HE3 et HG3: chromosome 6 (SEQ ID NO:5 et 6),
- HE4: chromosome X (SEQ ID NO:7),
- HE5: chromosome X q22 (SEQ ID NO:8),
- HE6 et HG6 : chromosome 1 q23.3-q24.3 (SEQ ID NO:9 et 10),

NO:18 et 19),

5

- HE7: chromosome 7 p15 (SEQ ID NO:11),
- HE8 et HG8 : chromosome 19 (SEQ ID NO:12 et 13).
- HE9: chromosome X (SEQ ID NO:14),
- HE10: chromosome X q13.1-21.1 (SEQ ID NO:15),
- HE11 et HG11 : chromosome 7 q21-22 (SEQ ID NO:16 et 17).
- HE12 et HG12, dans HERV-TcR : chromosome 14 q11.2 (SEQ ID

- HE13 (SEQ ID NO:61): chromosome 6 q24.1-24.3

La présente invention englobe également les fragments codants et non codants pour tout ou partie de l'envérine comprenant au moins 14 nucléotides et notamment les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine.

Ces fragments comprennent en particulier une zone critique où deux insertions de 12 nucléotides ont été caractérisées :

- une première insertion a été identifiée (séquence A), chez des individus de 2 groupes (malades et témoins). Cette insertion située entre les acides aminé 487 et 488, permet d'insérer le tétrapeptide VLQM. Une analyse comparative montre que cette insertion est identifiée dans une région homologue située dans la séquence HE13, appartenant à la famille HERV-7q. L'amplification de la séquence de type HE13, pourrait indiquer qu'il existe une altération de la séquence de l'envérine de HERV-7q, ce qui favoriserait l'amplification de la séquence contenue dans HE13. Cette observation permet aussi d'utiliser cette insertion comme élément spécifique d'amplification de séquences de type HE13.

Une deuxième insertion (séquence B) a été identifiée chez un patient présentant une SEP. L'insertion de 12 nucléotides est située au niveau de l'acide aminé 495 et code pour le tétrapeptide MQSM. Il est remarquable de constater que cette insertion est aussi identifiée dans une région homologue située dans HE13.

Séquence A: TAAACTACAAATGG<u>TTCTTCAAATGG</u>AGCCCA

30 (SEQ ID NO:59)

Séquence B: GATGCAGTCCAAGA<u>TGCAGTCCATGA</u>CTAAGA (SEQ ID NO:60).

Ces observations mettent en évidence des modifications de la séquence de l'envérine de type HERV-7q qui constituent la base d'une stratégie de détection par amplification spécifique d'allèles (AS-PCR), permettant de détecter ces différences dans une population et qui pourraient correspondre, soit à une mutation/délétion associée à une certaine susceptibilité, soit à un polymorphisme, soit à une mutation/délétion associée à une pathologie comme la sclérose en plaques.

Les alignements des domaines *env* (fig. 8) et *gag* (fig. 9) explicitent les niveaux d'homologie observés entre les séquences décrites ci-dessus et les séquences homologues dans HERV-7q. Les analogies peuvent s'étendre aux motifs rétroviraux flanquants.

Une analyse des séquences étiquettes disponibles dans les banques de données montre que des transcrits appartenant à certains des membres de cette famille, en particulier HERV-7q, s'expriment essentiellement dans des tissus d'origine fœtale ou placentaire.

Des séquences polypeptidiques générées par ces transcrits peuvent donc être potentiellement produites et des fonctions ou activités biologiques peuvent être envisagées, par analogie avec des polypeptides biologiquement actifs d'origine virale ou rétrovirale; par exemple, les motifs peptidiques de type CKS-17 (Haraguchi et al., PNAS, 1995, 92, 5568-5571) (fig. 5) ou CKS-25 (Huang S.S et Huang J.S, J. Biol. Chem. 1998, 273, 4815-4818), qui présentent des fonctions immunomodulatrices sur les cellules lymphocytaires hôtes. Les différences de séquence observées et d'éventuelles modifications normales ou pathologiques, sont en particulier, à l'origine d'une modulation de la fonction.

HERV-7q représente le paradigme de la nouvelle famille de séquences rétrovirales endogènes humaines ou de motifs rétroviraux endogènes.

HERV-7q et certaines des séquences rétrovirales endogènes appartenant à sa famille, présentent un domaine de type *pol* analogue à des séquences rétro-30 virales de type *pol* comme par exemple la région *pol* identifiée dans le rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques et décrit par H. Perron et al. (1997, *Proc. Natl.*

Acad. Sci. USA, 94, 7583-7588; Demande Internationale PCT WO 97/06260).

Toutefois, les séquences selon la présente invention se distinguent des séquences rétrovirales exogènes infectieuses analogues à MSRV antérieurement décrites en ce que les séquences gag et env, selon l'invention sont significativement différentes selon les critères précédemment définis et en fonction de certaines caractéristiques spécifiques, par exemple le long cadre de lecture ouvert du domaine env de HERV-7q; elles seraient à même de permettre de signer une pathologie lorsqu'elles présentent des insertions, des délétions, des décalages de cadre de lecture ou des mutations.

En effet, les différences observées entre les séquences humaines de type HERV-7q, qui sont isolées d'individus réputés normaux et les séquences issues de certains échantillons d'origine pathologique, ne sont pas distribuées au hasard. Des comparaisons menées entre la région *gag* provenant de particules rétrovirales infectieuses (N° d'accession EMBL: A60168, A60200, A60201, A60171...) et la séquence *gag* correspondante de HERV-7q (fig. 9), permettent d'observer que les mutations affectent préférentiellement des codons non-sens. Par exemple, deux codons non-sens dans HERV-7q sont remplacés par un codon arginine dans A60200, ce qui permet d'obtenir une séquence déduite de 109 acides aminés pour HERV-7q et de 166 acides aminés pour A60200. Les changements de base permettent en conséquence de prolonger le cadre de lecture et de coder potentiellement pour des structures polypeptidiques de plus grande taille (figure 10).

De même, une séquence de type *env* provenant de particules rétrovirales infectieuses, présente une analogie significative avec le domaine *env* de HERV-7q (figure 11). Ces analogies marquées entre séquences rétrovirales exogènes et endogènes pourraient être à l'origine du déclenchement ou de l'aggravation de certains processus pathologiques, en particulier de certaines maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques. A cet égard, on peut remarquer que certaines des séquences rétrovirales endogènes décrites dans l'invention se situent à proximité ou dans des régions réputées présenter une susceptibilité pour la sclérose en plaques : par exemple HERV-7q et la région 7q21-22 du chromosome 7, de même pour HE12 et HG12 dans HERV-TcR et la région du gène codant pour les chaînes alpha et delta du

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

13

récepteur des cellules-T, HE2 et le chromosome 17, ou HE3, HE13 et HG3 et le chromosome 6, par exemple, les séquences HE11 et HG11, autour de la région 7q 21-22 ou encore HE4, HE5, HE6, HE9, HE10 ou HG10 sur le chromosome X. Ces séquences seraient donc à même de fournir des moyens de localisation ou d'identification des gènes de prédisposition.

5

20

25

On n'observe aucune homologie significative avec des séquences rétrovirales endogènes déjà décrites, par contre, on peut relever une homologie limitée, permettant d'identifier une structure générale de domaine *env*: toutefois, ladite homologie est inférieure aux critères définis selon l'invention entre les domaines *env* de la séquence HERV-7q (SEQ ID NO:1) et de la séquence HERV-9 (figure 12). La figure 11 montre des homologies étendues entre la séquence HERV-7q avec une séquence rétrovirale exogène (N° d'accession EMBL: A60170).

Les séquences rétrovirales endogènes humaines appartenant à la famille de HERV-7q, peuvent protéger contre des agressions liées à l'environnement ou constituer un bénéfice pour l'individu. Cet effet bénéfique pourrait être une des raisons possibles de la pression de sélection exercée sur certaines de ces séquences et du caractère potentiellement fonctionnel des structures protéiques déduites identifiées : par exemple le long cadre de lecture ouvert apte à coder pour une nouvelle protéine et correspondant au domaine *env* de HERV-7q.

Les séquences rétrovirales endogènes humaines appartenant à la famille de HERV-7q pourraient être associées par exemple, à des pathologies en relation avec les processus liés au cancer, aux neuropathologies à composante auto-immune ou à tout autre processus pathologique en association ou non avec des virus ou rétrovirus endogènes ou exogènes. Leur action pourrait porter sur la déclaration, l'aggravation, la modification du calendrier d'apparition ou encore la protection vis à vis de la maladie.

Dans le contexte d'application à des pathologies autoimmunes (comme par exemple le lupus, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques...), on peut relever des analogies significatives entre les motifs rétroviraux endogènes identifiés et des motifs retrouvés dans des structures rétrovirales caractérisées chez des patients présentant des pathologies autoimmunes comme la sclérose en plaques : par exemple des fragments de domaine gag (récemment dispo-

15

nibles dans les banques de données) provenant de particules rétrovirales infectieuses ou encore la séquence complète du domaine *pol* correspondant au virus MSRV associé à la sclérose en plaques. Ces motifs rétroviraux possèdent des analogies significatives avec les séquences endogènes homologues de type HERV-7q, ce qui permet d'envisager une association directe ou indirecte avec des processus pathologiques, dont la sclérose en plaques, en association ou non avec MSRV.

L'intérêt de ces séquences dépasse le cadre des maladies autoimmunes. En dehors de l'importance générale des motifs rétroviraux dans le déclenchement ou l'aggravation d'un processus tumoral, bien montré en particulier dans les modèles murins (H. Fan dans *The retroviridiae*, 1994, ed. J.A. Levy, Plenum. New York, p. 313-353), ces séquences pourraient se retrouver à proximité ou au sein de gènes importants et en altérer l'expression : par exemple HERV-TcR et les gènes des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules T impliquées dans des perturbations de la fonction immunitaire.

La présente invention englobe, en outre, l'utilisation de séquences associées aux séquences de la famille HERV-7q pour la détection et/ou le pronostic de différentes maladies auto-immunes (neuropathologies, en particulier); ces séquences codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération (polyadénylation, épissage alternatif) est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation des motifs appartenant à la famille HERV-7q et correspondent à des transcrits ou des ADNc des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes ou encadrant des séquences rétrovirales de la famille HERV-7q.

On entend par région flanquante, toute région située à proximité 25 (incluse dans ou incluant) une séquence rétrovirale endogène appartenant à la famille HERV-7q, telle que définie ci-dessus, jusque et y compris les gènes immédiatement contigus et/ou situés à une distance ne pouvant excéder 120 kb.

Les Inventeurs ont maintenant trouvé que la présence des séquences rétrovirales telles que définies ci-dessus, perturbent l'expression ou altèrent la structure des séquences flanquantes définies ci-après.

Les transcrits desdites séquences flanquantes (et leurs fragments,

PCT/FR99/01513

notamment ceux soulignés ou en italique dans les figures 14-16, 22-26, sont définies ci-après:

15

- à 1021 pb en amont de HERV-7q, on identifie une séquence rétrovirale endogène appelée RH7 (SEQ ID NO:62 et figure 22) ; cette séquence est située 5 en 5' de la séquence HERV-7q; dans la figure 22, la partie en italique correspond au début de la séquence HERV-7q; la séquence RH7 est soulignée : deux sites de polyadénylation putatifs sont en gras. Cette séquence SEQ ID NO:62 présente une homologie significative, sur plus de 6 kb, avec des séquences rétrovirales endogènes de type RGH (figure 13). Des séquences appartenant à cette famille s'expriment en particulier chez des patients présentant une arthrose rhumatoïde (Nakagawa et coll., (1997), Arthritis. Rheum., 40, 627- 638). La présente invention inclut également des fragments de la séquence SEQ ID NO:62, comprenant entre 14 et 50 nucléotides (utilisation comme amorces), de préférence entre 14 et 25 nucléotides ou au moins 25 nucléotides (utilisation comme sonde), lesquels fragments présentent les caractéristiques suivantes : les 4 nucléotides de l'extrémité 3' sont différents des motifs correspondant de la séquence RGH2 (séquence du bas dans la figure 13, n° accession à GenBank: D110 18).

- à moins de 9 kb en amont de HERV-7q, on identifie la séquence RAM75 (SEQ ID NO:63 et figure 14) contenant les 24 exons codants (qui couvrent près de 41 kb), du gène de l'ATPase péroxysomale PEX1. PEX1, en association avec PEX6 est responsable de l'importation des protéines péroxysomales et de la stabilisation du récepteur PEX5. Une perturbation/altération affectant PEX1 est responsable de diverses neuropathologies comme le syndrome de Zellweger, l'adrénoleucodystrophie néonatale et la forme infantile de la maladie de Refsum (Reuber et coll., (1997), Nature Genet., 17, 445- 448). On peut rappeler que la fonction principale des péroxysomes est associée au métabolisme des acides gras, en particulier par des processus de β-oxydation. Une altération du gène identifié dans la séquence RAM75 ou de son expression, par modification de la fonction des régions 5' et 3' régulatrices ou encore par modification des épissages ou des processus de polyadénylation, en particulier sous l'influence de motifs rétroviraux voisins, seraient à même de perturber l'expression ou la structure de l'ATPase et par conséquent de perturber une des

10

PCT/FR99/01513

fonctions péroxysomales, en particulier le métabolisme des lipides, en particulier myéliniques, avec des conséquences pour certaines pathologies, dont des neuropathologies, comme la sclérose en plaques; les parties soulignées (figure 14) correspondent aux 24 exons codants.

La présente invention inclut également les fragments de la séquence SEQ ID NO:63, inclus dans les 24 exons codants précités et comprenant au moins 14 nucléotides.

L'analyse du profil d'expression (transcrits et protéines) de la séquence RAM75 (SEQ ID NO:63) est un bon indicateur du diagnostic différentiel des neuropathologies à composante auto-immune.

A la figure 14, les exons codants sont soulignés. Les codons d'initiation et non-sens ainsi que les sites putatifs de polyadénylation sont en gras et soulignés.

- à 0.7 kb en aval de la séquence HERV-7q et sur près de 17 kb (SEQ ID NO:64 et figure 15), on identifie la séquence nucléotidique RAV73, où l'on détecte des séquences étiquettes et des exons potentiels aptes à produire une ou plusieurs séquences polypeptidiques; l'invention inclut également des fragments de cette séquence SEQ ID NO:64 compris dans les séquences étiquettes et les exons potentiels tels qu'ils apparaissent (parties soulignées) à la figure 15, lesquels fragments comportent au moins 14 nucléotides.

- à 120 kb en amont de la séquence HG3, et sur 15 kb, se trouve la séquence nucléotidique RBP3 (SEQ ID NO:65 et figure 23), qui couvre l'extrémité 3'du gène codant pour un facteur de transcription de la famille Blimp-1 (SEQ ID NO:119 et figure 25), une protéine de 789 acides aminés qui est un répresseur de l'expression du gène de l'interféron-béta (Keller et Maniatis, Genes Dev., (1991), 5, 868-879), qui est déjà associé à certaines pathologies malignes (Mock et coll., Genomics, (1996), 37, 24-28), et qui pourrait jouer un rôle dans la différenciation et la pathogenèse des cellules B. L'intérêt de l'association possible de la séquence rétrovirale endogène contenant les motifs HG3 et HE3 et de Blimp-1 est multiple, dans le cas de pathologies, et en particulier la sclérose en plaques. Blimp-1 agit en particulier sur les cellules B dont on connaît la contribution dans les processus inflammatoires

associés à la sclérose en plaques. Blimp-1 est capable de bloquer l'induction virale du promoteur INFβ dont on connaît l'aptitude à réduire la fréquence des poussées et la progression lésionnelle chez des patients atteints de SEP. Une perturbation de l'expression ou de la structure de Blimp-1, en relation avec un élément rétroviral de type HERV-7q, est associée en conséquence à des neuropathologies ou à des maladies à caractère auto-immun, comme la sclérose en plaques; cette séquence nucléotidique RBP3 (SEQ ID NO:65) contient des motifs nucléotidiques identifiés dans la séquence nucléique codant pour le gène Blimp-1; l'invention inclut aussi la détection des séquences ARNm de la protéine Blimp-1 (SEQ ID NO:119).

10

et HG3, se trouve située dans la région HI3 correspondant à un intron s'étendant sur plus de 46 kb (SEQ ID NO:66), d'un gène qui pourrait coder pour l'analogue d'APS (figure 24), une protéine de 275 acides aminés spécifique d'apoptose, surexprimée dans différents cellules en culture après déclenchement d'un processus apoptotique (Hammond et coll., FEBS Lett., (1998), 425, 391- 395). L'intron se situe au niveau de l'acide aminé 231 d'APS. L'extrémité de HE3 est à plus de 12 kb de l'extrémité 5' de l'intron, alors que HG3 est situé à plus de 28 kb de l'extrémité 3' de l'intron. Des processus apoptotiques sont associés à la sclérose en plaques. En particulier, il a été décrit un processus apoptotique affectant des astrocytes et des oligodendrocytes en présence d'une fraction purifiée de liquide céphalo-rachidien de patients atteints de sclérose en plaques (Ménard et coll., J. Neurol. Sci., (1998), 154, 209- 221).

Enfin, il faut souligner que la région nucléique contenant HE3, HG3, HI3 et RBP3 est localisée au niveau du bras court du chromosome 6, en 6p21, qui est une région proposée de susceptibilité à la sclérose en plaques (The Multiple Sclerosis Genetic Group, Nature Genet., (1996), 13, 469-472).

L'interaction entre les séquences de type HERV-7q et les séquences flanquantes et l'importance de l'établissement d'un profil d'expression incluant une ou plusieurs des séquences précitées pour établir un diagnostic différentiel d'une neuro-pathologie apparaît encore plus du fait que l'on observe que les séquences HG12 et HE12 sont situées dans une région intronique du gène codant pour les sous-unités alpha et delta des récepteurs des cellules T. Les récepteurs des cellules T sont impli-

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

18

qués dans les processus de régulation immunitaire et leur influence a été proposée dans le cas de maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques.

L'invention a également pour objet les transcrits générés à partir des séquences précitées ainsi que celles présentant éventuellement des modifications avec les séquences de référence décrites dans l'invention lorsqu'ils sont exprimés chez certains patients.

En effet, les systèmes de régulation de l'expression des proteines rétrovirales de HERV-7q, qui sont présents dans les motifs de type LTR, pourraient influencer l'expression de gènes situés dans le voisinage chromosomique proche ou éloigné et induire des perturbations à caractère immunologique et/ou neurologique. Par exemple la séquence rétrovirale endogène HERV-TcR, se trouve à proximité immédiate des gènes des sous-unités alpha et delta du récepteur des cellules-T précédemment décrit. Les motifs de type LTR pourraient aussi coder pour des superantigènes (Acha-Orbea et Palmer, 1991, *Immunol. Today*, 12, 356-361). D'une manière générale des protéines rétrovirales de type HERV-7q ou apparenté, ou leurs formes tronquées ou partielles pourraient être impliquées dans des phénomènes de cytotoxicité ou de superantéginicité, comme par exemple celles issues du long cadre de lecture ouvert identifié dans le domaine *env* (figure 4).

Des séquences du type des LTR 5' et 3' de HERV-7q, fortement conservées sont concernées par de tels effets régulateurs. A titre d'exemple on décrit LTX, une séquence comparable à celle d'une LTR de HERV-7q (SEQ ID NO:67 et figure 16), et qui se trouve au cœur d'un intron de plus de 49 kb, mais à 2 kb du site 5' donneur, du gène de FMR2 associé au X-fragile et codant pour une protéine de 1311 acides aminés (figure 26). Les LTR modulent l'épissage alternatif (Kapitonov et Jurka, (1999), J. Mol. Evol., 48, 248- 251), l'expression du gène, la fixation sur des protéines nucléaires (Akopov et coll., (1998), FEBS Lett., 421, 229- 233), ou permettent l'obtention d'un signal de polyadénylation alternatif (Goodchild et coll., (1992), Gene, 121, 287- 294).

D'une manière générale, on peut remarquer l'existence de plusieurs séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q (HE4, HE5, HE9, HE10), situées au niveau du chromosome X qui représente le chromosome associé au plus grand

20

25

nombre de pathologies.

A cet égard, on peut relever que des motifs rétroviraux issus de régions défectives sont aptes à présenter des fonctions biologiques: par exemple. la protéine d'enveloppe p15E issue de motifs rétroviraux défectifs, possède une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive (Snyderman et Ciancolo, 1984, *Immunol. Today*, 5, 240-244).

Ces structures sont vraisemblablement à même de provoquer des brèches ou d'amplifier des dérégulations dans les processus de défense immunitaire. Certains des motifs des domaines gag, env et de type LTR peuvent être associés à une fonction particulière ou peuvent contribuer à la fonction normale ou pathologique des domaines flanquants tels que définis ci-dessus (SEQ ID NO:62-67). Des recombinaisons avec un élément d'origine exogène, rétroviral ou non, peut donner lieu à la production de motifs nucléiques ou protéiques qui pourraient soit protéger, soit déclencher, ou favoriser ou aggraver une pathologie. De même, une structure rétrovirale contenant des éléments rétroviraux endogènes selon l'invention seraient à même de provoquer un processus pathologique après passage par un cycle transitoire exogène puis réintégration dans une région sensible ou critique du génome humain.

On peut ainsi obtenir des profils d'expression (transcrits et éventuellement protéines) qui correspondent aux neuropathologies précitées.

De même, la combinaison de motifs appartenant à la famille de HERV-7q, ou d'éléments induits par des motifs appartenant à la famille de HERV-7q, avec des motifs d'origine ou induits de manière exogène seraient à même de pouvoir déclencher, ou aggraver un processus pathologique ou au contraire de favoriser une protection ou une rémission partielle ou une guérison totale et définitive.

La détection rendue possible des domaines de type HERV-7q, suggère des applications possibles à la fois au niveau prophylactique, du pronostic et du diagnostic : par exemple des approches immunologiques ou d'amplification génique permettant de comparer des individus normaux servant de référence avec des patients, seraient à même de favoriser le dépistage, d'améliorer la détection précoce de la déclaration de la maladie et/ou de suivre l'évolution d'une pathologie chez des patients pouvant présenter une susceptibilité ou ayant déclaré la maladie ou encore

chez des individus considérés comme normaux, selon les critères cliniques actuels.

Les sondes nucléiques et immunologiques spécifiques, telles que définies, dans la présente invention sont à même de favoriser l'identification et la détection de motifs anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier auto-immunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques.

La présente invention a également pour objet des séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs appartenant à la famille de HERV-7q, ou d'éléments induits par des motifs appartenant à la famille de HERV-7q, avec des motifs d'origine ou induits de manière exogène (séquences rétrovirales exogènes); de telles séquences hybrides sont vraisemblablement à même de pouvoir déclencher, ou aggraver un processus pathologique ou au contraire de favoriser une protection ou une rémission partielle ou une guérison totale et définitive.

15

La présente invention a également pour objet un réactif de diagnostic pour la détection différentielle de séquences nucléiques endogènes humaines complètes ou partielles, présentant des motifs rétroviraux, sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO :1 et/ou SEQ ID NO :2, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28, 37-57, 59-61 et 121-122, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes, par les fragments nucléotidiques capables de définir ou d'identifier les séquences SEQ ID NO:1 et/ou SEQ ID NO:2 et toute séquence flanquante ou les chevauchant ainsi que par les fragments issus des régions codantes des séquences SEQ ID NO:1-22 et 61, correspondant à un cadre glissant 25 supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, éventuellement marquées avec un marqueur approprié ainsi que par les séquences telles que définies aux figures 18-21.

Les séquences des sondes nucléiques, ribonucléiques et oligonucléotidiques utilisées seront choisies dans les régions env et gag ou leur régions flanquantes: par exemple les oligonucléotides amorces pour HERV-7q, seront choisis dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390, les nucléotides 6965 et

15

20

9550 ou les nucléotides 2502-2865 de la SEQ ID NO:3, ainsi que dans toute séquence adjacente (amont ou aval) capable de permettre une amplification spécifique (figure 1).

Parmi les marqueurs appropriés, on peut citer, les isotopes radio-5 actifs, les enzymes, les fluorochromes, des marqueurs chimiques (biotine). les haptènes (digoxygénine) et les anticorps ou analogues de bases appropriées.

De manière préférée :

- ledit réactif est sélectionné parmi les séquences SEQ ID NO:37-57 et est apte à être utilisé comme amorce.

- ledit réactif est sélectionné parmi les séquences suivantes :

un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R).

un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R),

un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865,

des fragments codants ou non-codants pour tout ou partie de l'envérine, comprenant au moins 14 nucléotides et notamment les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine,

et est apte à être utilisé comme sonde.

La présente invention a également pour objet un procédé de détection rapide et différentiel des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type env ou env et gag, de leurs variants normaux ou pathologiques, par hybridation et/ou amplification génique, réalisé à partir d'un échantillon biologique, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :

- (a) une étape dans laquelle l'on met en contact un échantillon biologique à analyser avec au moins une sonde telle que définie ci-dessus et
- (b) une étape dans laquelle on détecte par tout moyen approprié, le 30 ou les produits résultant de l'interaction séquence nucléotidique-sonde.

Conformément audit procédé, il peut comprendre :

20

30

- * préalablement à l'étape (a) :
- . une étape de préparation du tissu ou du liquide biologique concerné.
 - . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, et
 - . au moins un cycle d'amplification génique et
 - * postérieurement à l'étape (b) :

. une étape de comparaison des séquences nucléiques obtenues dans ledit échantillon biologique avec les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'invention par tout moyen approprié et notamment par séquençage, Southern-blot, coupure de restriction, SSCP ou toute autre méthode permettant d'identifier une insertion ou une délétion ou encore une simple mutation entre les différentes séquences comparées.

Conformément à l'invention, les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'invention sont ainsi comparées aux séquences nucléiques présentes dans l'échantillon biologique à analyser et permettent la détection de séquences homologues de patients atteints de pathologies, susceptibles de mettre en jeu une modification de leur génome.

De manière avantageuse, lesdites comparaisons géniques sont menées à partir d'ADN génomique provenant d'individus témoins et de patients.

Une amplification génique classique par PCR sera menée à l'aide d'amorces 5' -sens et 3' -antisens encadrant ou comprenant la zone à étudier (zone *env* ou zone *gag*).

Également de manière avantageuse, les séquences des sondes nucléiques, ribonucléiques et oligonucléotidiques utilisées sont choisies dans les régions env et gag ou leurs régions flanquantes : par exemple les oligonucléotides amorces pour HERV-7q, seront choisis dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390 et les nucléotides 6965 et 9550, ainsi que dans toute séquence adjacente (amont ou aval) capable de permettre une amplification spécifique (figure 1), comme précisé ci-dessus. Elles sont de préférence sélectionnées dans le groupe constitué par

un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R),

un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R).

L'étape d'amplification génique est notamment réalisée à l'aide d'une des techniques d'amplification génique suivante : amplification par la Qβ-réplicase, PCR, LCR, ERA, CPR ou SDA.

La présente invention a également pour objet des séquences chimères, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un fragment de 17 à 40 nucléotides d'une séquence flanquante telle que définie ci-dessus associée à un motif rétroviral endogène de type HERV-7q comprenant entre 17 et 40 nucléotides, tel que défini ci-dessus.

La présente invention a également pour objet un procédé de détection des transcrits, tels que définis ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend :

- le prélèvement des ARN messagers provenant d'échantillons biologiques (tissus, cellules, fluides biologiques) témoins et d'un échantillon analogue prélevé chez des patients et
 - l'analyse qualitative et/ou quantitative desdits ARNm, par hybridation *in situ*, par dot-blot, Northern-blot, RNAse mapping ou RT-PCR, à l'aide d'un réactif de diagnostic tel que défini ci-dessus.

La présente invention a également pour objet une méthode de détec-20 tion et/ou d'évaluation d'une sur-expression/sous-expression ou d'une modification d'au moins l'une des séquences ou fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou de leurs séquences flanquantes associées, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le dépôt sur un support approprié comme par exemple un filtre de nylon, une lame de verre ou leur équivalent, de l'ADNc ou son équivalent provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique, de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, lesdites séquences d'ADN étant des séquences ou des fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou leurs séquences flanquantes, telles que définies ci-dessus, constituées par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

24

ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q et dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb, et/ou une séquence chimère telle que définie ci-dessus.

- l'hybridation dudit support avec au moins une sonde marquée de manière adéquate obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus. comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, et

- la détection des hybrides formés.

20

Selon un mode de mise en œuvre avantageux de ladite méthode,
15 ledit transcrit ou ADNc est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences
SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.

Selon un autre mode de mise en œuvre avantageux de ladite méthode, ledit support comprend en outre toute séquence rétrovirale endogène ou exogène.

La méthode des puces à ADN (Bowtell, (1999), Nature Genet., 21, 25-32), est utilisée pour évaluer la modification de l'expression de tout ou partie de certaines des séquences d'origine rétrovirale de type HERV-7q et des séquences flanquantes. Brièvement de l'ADN provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique, de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, sont déposées sur un support, comme par exemple un filtre de nylon, une lame de verre ou leur équivalent. Les séquences nucléiques déposées couvrent les différents domaines rétroviraux décrits ci-dessus, ainsi que les séquences contiguës et les gènes flanquants. Afin de détecter d'éventuels processus d'épissage alternatifs, des ADN spécifiques sont synthétisés par pas de 500-600 nucléotides avec un chevauchement de 250-300 nucléotides de part et d'autre.

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

25

Les épissages alternatifs déjà identifiés feront l'objet d'une synthèse spécifique. L'hybridation s'effectue à l'aide d'une sonde obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus, comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques. Dans ce cas une fraction de µg et jusqu'à quelques µg d'ARNm ou jusqu'à quelques µg ou dizaines de µg d'ARN, selon la méthode utilisée et la taille de la puce d'ADN concernée, sont suffisants pour la synthèse de la sonde nucléique.

10 La sonde nucléique est marquée de manière adéquate, afin d'autoriser une détection ultérieure, comme par exemple par fluorescence ou par une méthode équivalente.

L'usage de sondes bi-, voire multicolores permet de préciser l'expression concertée de plusieurs gènes en parallèle, en bénéficiant de plus d'une normalisation précise. L'acquisition des résultats est effectuée automatiquement, comme par exemple par un système de balayage laser ou son équivalent.

Deux types de puces à ADN sont conçues, d'une part des puces présentant un ensemble exhaustif de séquences, et d'autre part des puces à ADN spécifiques permettant un ciblage sur une application plus spécifique.

20

Par exemple, une séquence critique en ce qu'elle contiendrait une différence portant sur une délétion, voire une mutation, est détectée à l'aide d'oligonucléotides spécifiques (Wang et coll., (1998), Science, 280, 1077- 1082). Le polymorphisme associé à une base ou à une mutation est détecté à l'aide de quatre oligonucléotides possédant une des quatre possibilités de séquence au niveau d'une base (A, C G ou T): pour chaque différence ponctuelle les 4 oligonucléotides sont déposés et les intensités d'hybridation sont comparées. De plus, un épissage alternatif est détecté en utilisant des ADN correspondant à un seul exon effectif ou putatif : le gène est donc analysé exon par exon. Les puces à ADN concernent aussi, par extension, toute séquence rétrovirale endogène ou exogène, comme par exemple ERV-9, ERV-K, ERV-L, ERV-H, ERV-4, ERV-6, ERV-8, ERV-10, ERV-15, ERV-16, ERV-17, ERV-18, ERV-21, ERV-24, ERV-33, ERV-34, ERV-36, ERV-40, ERV-42, ERV-MLN, ERV-FRD, ERV-FTD...), ainsi que toutes les séquences exoniques putatives

30

(identifiées par l'existence de séquences étiquettes et des transcrits correspondants) ou effectives, et qui sont situées de part et d'autre jusqu'à une distance de 120 kb des séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q.

L'étude comparative est menée entre un échantillon témoin et l'échantillon à tester, dans une perspective prophylactique, diagnostique ou thérapeutique, comme par exemple: la détection précoce d'une modification de l'expression d'une des séquences, dans une cellule, un tissu ou un organisme, l'identification d'une séquence associée à une susceptibilité ou à une pathologie quelconque, le suivi de l'évolution de la pathologie, ou encore le suivi d'un traitement et l'évaluation de son efficacité.

En dehors des applications déjà énoncées, l'intérêt de la méthode permet, d'une manière plus générale, de faire un bilan des variations constatées chez un individu, ce qui constitue en quelque sorte une carte d'identité, ce qui facilite une approche épidémiologique permettant d'établir de nouvelles corrélations entre un profil particulier observé et une pathologie, en dehors de tout *a priori* concernant cette pathologie.

La présente invention a également pour objet un kit de détection et/ou d'évaluation d'une maladie auto-immune et notamment des neuropathologies à étiologie auto-immune, caractérisé en ce qu'il comprend outre les tampons nécessaires à la mise en œuvre des procédés tels que définis ci-dessus :

- des réactifs A de diagnostic tels que définis ci-dessus, et
- des réactifs B constitués par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb,

lesquels réactifs sont de préférence fixés sur un support approprié.

Selon un mode de réalisation avantageux dudit kit, lesdits réactifs B

sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, ainsi que les séquences représentées aux figures 13-17, 22-26.

La présente invention a également pour objet des produits de traduction, caractérisés en ce qu'ils sont codés par une séquence nucléotidique telle que définie ci-dessus.

La présente invention a également pour objet un peptide, caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être exprimé à l'aide d'une séquence nucléotidique sélectionnée dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28 et 61, telles que définies ci-dessus, selon les combinaisons offertes par l'usage des différents cadres de lecture possibles (voir également figures 18-21).

Ledit peptide englobe également les peptides ou polypeptides dérivés comprenant entre 5 et 540 aminoacides (SEQ ID NO:23-36 et SEQ ID NO:58 et leurs fragments d'au moins 5 aminoacides) et notamment un fragment de 538 aminoacides, commençant à la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26 (envérine).

Selon un mode de réalisation avantageux desdits peptides, ils sont notamment sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO:23-36, 58, notamment la séquence SEQ ID NO:26 et ses fragments C-terminaux, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine.

Selon un autre mode de réalisation avantageux desdits peptides, ils sont obtenus à partir des séquences nucléiques telles que définies ci-dessus, dans lesquelles au moins un codon non-sens peut être remplacé par un codon codant pour l'un des aminoacides suivants : Phe (F), Leu (L), Ser (S), Tyr (Y), Cys (C), Trp (W), Gln (Q), Arg (R), Lys (K), Glu (E) ou Gly (G).

L'invention englobe ainsi les peptides déduits ou les protéines déduites correspondant à tout ou partie des séquences nucléiques décrites dans l'invention, et présentant éventuellement des modifications avec les séquences de références décrites dans l'invention, lorsqu'ils sont exprimés chez certains patients. En particulier, l'invention englobe les séquences complètes ou partielles obtenues selon

les 3 cadres de lecture sens et les 3 cadres de lecture inverses et complémentaires. (voir figures 18-21)

De manière avantageuse, l'analyse de la structure du domaine env de HERV-7q, appelé envérine, a permis de mettre successivement en évidence:

- un peptide signal N-terminal (région 1- 21) et deux domaines transmembranaires (région 320-340; 455-477), responsables d'interactions avec des motifs protéiques ou lipidiques membranaires,

un motif immunomodulateur de type CKS-17(Haraguchi et coll., (1995), 92, 5568- 5571)/ CKS-25. On peut noter à cet égard, la présence d'un motif RalD à l'intérieur du peptide de type CKS-17/CKS-25 de HERV-7q et un motif RvaD en position 363 qui correspondent au consensus W/RxxD, proposé pour le site actif des TGF-β (Huang et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 27155- 27159), de puissants facteurs associés à la croissance, à la différenciation et à la morphogenèse et qui sont associés à de nombreuses pathologies humaines, comme les processus tumoraux (Tang et coll., (1998), Nat. Med., 4, 802- 807) ou les maladies neurodégénératives (Flanders et coll., (1998), Prog. Neurobiol., 54, 71- 85). Les peptides selon l'invention contenant ces motifs peuvent avantageusement servir d'antagonistes en inhibant la fixation des TGF- β sur leurs récepteurs naturels.

d'enveloppe des rétrovirus semble être directement associée à leurs propriétés fonctionnelles, par exemple en influençant le nombre des déterminants disponibles dans les cellules-T ou en favorisant la reconnaissance des antigènes par les cellules-T. La glycosylation pourrait jouer un rôle dans la déclaration ou l'extension d'une pathologie à incidence autoimmune. Les glycosylations sont nécessaires au maintien de la conformation de certains épitopes, en particulier lors de la réalisation d'une protéine d'enveloppe recombinante à fin de mise au point d'un réactif de diagnostic et pour favoriser l'efficacité d'un éventuel vaccin. Positions 171, 210, 216, 236, 244, 283 et 411. Nombre prévu au hasard : 3.2

- des <u>sites de prénvlation</u>. La prénylation est un mécanisme essentiel de la fixation à la membrane cellulaire et pour le ciblage de certaines protéines. Ce processus de ciblage pourrait être essentiel pour l'élaboration d'agents thérapeutiques

spécifiques aptes à interférer dans la réalisation et la régulation du trafic de complexes cellulaires mettant en jeu des protéines impliquées dans les interactions, la croissance et les mouvements cellulaires. Positions 188 et 290. Nombre prévu au hasard : 1.8

- des <u>sites de ciblage dans le réticulum endoplasmique</u>. Ces sites permettraient d'assurer le ciblage vers le réticulum endoplasmique afin d'effectuer les modifications nécessaires pour favoriser le franchissement membranaire. Positions 353 et 431. Nombre prévu au hasard : 0.2.

Par ailleurs, les Inventeurs ont montré qu'un certain nombre de peptides issus de la protéine env de HERV-7q (envérine) présentent une affinité/demivie élevées pour des allèles HLA de classe I. Une analyse par CADD a permis de sélectionner des peptides candidats, dont les meilleurs scores sont indiqués dans le Tableau I:

TABLEAU I

15	locali- sation	séquence	molécule HLA	score	Séquence n°
	399	FLGEECCYYV	A-0201	7214	SEQ ID NO:68
	462	LLFGPCIFNL	A-0201	1792	SEQ ID NO:69
20	189	CLPLNFRPYV	A-0201	1453	SEQ ID NO:70
	439	GLLSQWMPWI	A-0201	488	SEQ ID NO:71
	263	CLPSGIFFV	A-0201	5103	SEQ ID NO:72
	444	WMPWILPFL	A-0201	897	SEQ ID NO:73
	252	IRWVTPPTQI	B-2705	3000	SEQ ID NO:74
25	432	LRNTGPWGLL	B-2705	2000	SEQ ID NO:75
	158	LRTHTRLVSL	B-2705	2000	SEQ ID NO:76
	316	KRVPILPFVI	B-2705	1800	SEQ ID NO:77
	25	CRCMTSSSPY	B-2705	1000	SEQ ID NO:78
	137	TRVHGTSSPY	B-2705	1000	SEQ ID NO:79
30	124	AREKHVKEVI	B-2705	600	SEQ ID NO:80
	478	SRIEAVKLQM	B-2705	600	SEQ ID NO:81
	442	SQWMPWILPF	B-2705	500	SEQ ID NO:82
	405	CYYVNQSGI	Kd	2400	SEQ ID NO:83
	346	FYYKLSQEL	Kd	2400	SEQ ID NO:84
35	244	TYTTNSQCI	Kd	2400	SEQ ID NO:85
	291	SFLVPPMTI	кd	1600	SEQ ID NO:86
	406	YYVNQSGIV	Kd	1200	SEQ ID NO:87
	167	LFNTTLTGL	Кd	1152	SEQ ID NO:88
	463	LFGPCIFNL	Кd	960	SEQ ID NO:89
40	253	RWVTPPTQI	Kđ	480	SEQ ID NO:90
	449	LPFLGPLAAI	B-5102	2200	SEQ ID NO:91
	3	LPYHIFLFTV	B-5102	1210	SEQ ID NO:92

TABLEAU I (suite)

5	locali- sation	séquence	molécule HLA	score	Séquence n°
	331	GALGTGIGGI	B-5102	798	SEQ ID NO:93
	321	LPFVIGAGVL	B-5102	550	SEQ ID NO:94
	499	RRPLDRPAS	B-2705	600	SEQ ID NO:95
10	194	FRPYVSIPV	B-2705	600	SEQ ID NO:96
	383	RRALDLLTA	B-2705	600	SEQ ID NO:97
	39	WRMQRPGNI	B-2705	600	SEQ ID NO:98
	423	DRIQRRAEEL	B14	1800	SEQ ID NO:99
	158	LRTHTRLVSL	B14	600	SEQ ID NO:100
15	359	ERVADSLVTL	B14	540	SEQ ID NO:101
	463	LFGPCIFNLL	Кd	1658	SEQ ID NO:102
	345	QFYYKLSQEL	Кd	1152	SEQ ID NO:103
	443	QWMPWILPFL	Kd	691	SEQ ID NO:104
	405	CYYVNQSGIV	Kd	500	SEQ ID NO:105
20	474	NFVSSRIEAV	Kd	480	SEQ ID NO:106
	221	GPLVSNLEI	B-5102	1320	SEQ ID NO:107
	190	LPLNFRPYV	B-5102	726	SEQ ID NO:108
	449	LPFLGPLAAI	B-5101	1144	SEQ ID NO:109
	488	EPKMQSKTKI	B-5101	968	SEQ ID NO:110
25	3	LPYHIFLFTV	B-5101	629	SEQ ID NO:111
	125	REKHVKEVI	Kk	1000	SEQ ID NO:112
	312	KPRNKRVPIL	B7	800	SEQ ID NO:113
	378	VVLQNRRAL	Db	792	SEQ ID NO:114
	377	AVVLQNRRAL	Db	660	SEQ ID NO:115
30	321	LPFVIGAGV	B-5101	629	SEQ ID NO:116
	304	DLYSYVISK	A3	540	SEQ ID NO:117
	301	TEQDLYSYVI	Kk	500	SEQ ID NO:118

Ce Tableau I indique une estimation de la demi-vie de dissociation d'un peptide de l'envérine avec un allèle du système HLA de classe I (les tables de coefficients de Parker: J. Immunol, (1994), 152, 163- 175). La localisation indique la position du premier acide aminé des peptides testés dans la séquence de l'envérine. Le code à une lettre est utilisé pour la séquence des acides aminés. Les scores autour de 500 ou supérieurs à 500 ont été retenus. A titre de comparaison, une analyse a été effectuée sur une concaténation de peptides (polypeptide de 4968 acides aminés) réputés pour fixer les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (Rammensee, Immunogenetics, (1995), 41, 178- 228): les dix meilleurs scores enregistrés pour des nonapeptides et le type HLA, A_0201 sont respectivement de 4984,

4047, 2406, 1267, 800, 705, 607, 591, 591 et 577.

Il ressort de ce Tableau I que certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type I sont aptes à fixer des peptides issus de l'envérine, ainsi assimilés à des peptides d'origine virale ou tumorale, au niveau du réticulum endoplasmique. Les complexes formés au niveau du réticulum endoplasmique sont alors transportés à la surface cellulaire, ce qui entraîne la destruction de la cellule cible par les lymphocytes-T cytotoxiques. Les peptides identifiés comportent généralement 8 à 10 acides aminés. Des études ont montré que certains allèles du système HLA de classe I sont ainsi associées à certaines pathologies, en particulier à caractère auto-immun, comme HLA-B27 avec la spondylarthrite ankylosante ou HLA-B51 avec la maladie de Behçet.

Un peptide apte à fixer une molécule particulière de classe I est par conséquent apte à fonctionner comme un épitope de cellule-T.

En conséquence, la présente invention inclut également les fragments 399-471 et 244-271 de l'envérine qui regroupent avantageusement plusieurs épitopes de forte affinité pour différents haplotypes du système HLA de classe I. L'usage de tout ou partie de ces polypeptides est en conséquence apte à favoriser une augmentation du répertoire des cellules-T, en permettant une meilleure efficacité de la réponse immunitaire dans le cadre des différentes stratégies immunothérapeutiques, prophylactique ou vaccinales). Ces peptides pourront être avantageusement délivrés par exemple par l'usage, de vecteurs viraux, de particules virales ou synthétiques, de lipopeptides, d'adjuvants classiques, d'acides nucléiques nus ou adsorbés sur des particules, ou de liposomes.

Au sens de la présente invention, les peptides peuvent être chimiquement ou biochimiquement modifiés; certaines des acides aminés peuvent être remplacés par un acide aminé analogue, selon les critères classiques d'homologies (A ou G; S ou T; I, L ou V; F, Y ou W; N ou Q; D ou E).

La présente invention a également pour objet des compositions immunogènes ou vaccinales, pour la protection contre les maladies auto-immunes, notamment chez les sujets à risque, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un peptide comprenant au moins un motif de type CKS et/ou au moins un peptide

20

constitué par un motif présentant une affinité avec l'un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Selon un mode de réalisation avantageux de ladite composition, ledit motif est sélectionné dans le groupe constitué par les peptides tels que définis dans le Tableau I ci-dessus.

Selon un autre mode de réalisation avantageux de ladite composition, ledit peptide présente la séquence suivante :

séquence CKH: <u>LONRRALDLLTAERGGT</u>cl**FLGEECCYYV** (SEQ ID NO:120).

Il est remarquable de constater au niveau de la position 380 de la protéine envérine, la contiguïté des motifs de type CKS-17 (souligné) et du peptide présentant le score le plus élevé (en gras ; voir peptide en position 399 dans le Tableau I, SEQ ID NO:68) dans la séquence CKH.

L'activation clonale des sous-groupes de lymphocytes, par exemple de lymphocytes cytotoxiques, par les peptides du Tableau I et par extension leurs homologues, est bloquée par des manœuvres usuelles d'immunothérapie comme par exemple la sérothérapie et la vaccination.

L'association de deux séquences ou des séquences analogues au peptide CKH (SEQ ID NO:120), est à même d'entraîner un processus synergique dans la réponse immunitaire, qui pourrait mettre en jeu des voies de signalisation et d'activation complémentaires, aptes à moduler l'activation lymphocytaire.

La vaccination concerne la production d'anticorps dirigés contre les peptides du tableau I, selon les règles de l'art et selon les méthodes de libération contrôlées par implants artificiels ou cellulaires mettant en œuvre une composition telle que définie ci-dessus et par usage des manœuvres de thérapie génique, comme par exemple par expression des séquences nucléiques codant pour les peptides du Tableau I. En conséquence l'invention a également pour objet des compositions immunogènes ou vaccinale caractérisée en ce qu'elles comprennent un vecteur incluant au moins une séquence nucléique codant un peptide tel que défini dans le Tableau I, éventuellement associée à une séquence codant un motif de type CKS-17.

La sérothérapie concerne l'utilisation d'anticorps neutralisants

WO 99/67395
PCT/FR99/01513

produits à partir des peptides du Tableau I et leurs homologues.

15

Les produits protéiques générés par les séquences rétrovirales endogènes ou produits parallèlement peuvent avantageusement être caractérisés par des micro-méthodes d'analyse et de quantification des peptides et des protéines: HPLC/FPLC ou équivalent, électrophorèse capillaire ou équivalent, techniques de microséquençages (méthode d'Edman ou équivalent, spectrométrie de masse...).

L'invention a également pour objet des anticorps dirigés contre l'un ou plusieurs des peptides décrits ci-dessus et leur utilisation soit pour la mise en œuvre d'une méthode de détection *in vitro*, notamment différentielle de la présence d'une telle séquence chez un individu, soit pour la préparation d'une composition apte à être utilisée en sérothérapie dans les neuropathologies à composante auto-immune.

Lesdits anticorps sont avantageusement des anticorps polyclonaux ou monoclonaux obtenus par une réaction immunologique d'un organisme humain, mammifères, oiseaux ou autres espèces vis-à-vis des protéines, telles que définies cidessus.

La présente invention a pour objet un procédé de dépistage immunologique différentiel de séquences rétrovirales endogènes humaines de la famille HERV-7q normales ou pathologiques, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact d'un échantillon biologique avec un anticorps selon l'invention, la lecture du résultat étant révélée par un moyen approprié, notamment EIA, ELISA, RIA, fluorescence.

A titre d'illustration, une telle méthode de diagnostic in vitro selon l'invention comprend la mise en contact d'un échantillon biologique prélevé chez un patient, avec des anticorps selon l'invention et la détection à l'aide de tout procédé approprié, notamment à l'aide d'anti-immunoglobulines marquée, des complexes immunologiques formés entre les protéines produites normalement ou pathologiquement et les anticorps.

Des anticorps monoclonaux ou polyclonaux, produits à partir d'antigènes correspondants à des peptides de synthèse, de polypeptide ou protéines recombinants, permettent de suivre l'expression des peptides ou protéines produits normalement ou pathologiquement. L'analyse est de préférence effectuée par ELISA,

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

ou équivalent, Western-blot ou équivalent, ou par immunohistochimie.

5

30

Les peptides ou protéines, issus des séquences rétrovirales endogènes ou dont l'expression est associée à l'expression de ces séquences rétrovirales endogènes, sont recherchés et identifiés.

La présente invention a également pour objet un procédé d'identification et de détection de motifs rétroviraux endogènes, anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier auto-immunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, caractérisé en ce qu'il comprend l'analyse comparée des séquences extraites d'un échantillon biologique avec les séquences selon l'invention.

La présente invention a également pour objet l'application des séquences nucléiques ou des séquences protéiques selon l'invention au diagnostic, au pronostic, à l'évaluation de la susceptibilité génétique, à toutes maladies humaines induites, innées ou acquises en particulier celles à composantes cancéreuses, autoimmunes et/ou à incidence neurologique, comme la sclérose en plaques, les syndromes associés et les maladies neurodégénératives où intervient tout ou partie des séquences nucléiques selon l'invention et des formes endogènes ou exogènes apparentées.

La présente invention a également pour objet des séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs nucléiques selon l'invention, combinés avec des séquences ou motifs d'origine endogène ou d'origine ou induits de manière exogène.

La présente invention a, en outre, pour objet un vecteur recombinant de clonage ou d'expression, caractérisé en ce qu'il comprend une séquence nucléique conforme à l'invention.

Des manœuvres thérapeutiques peuvent être envisagées par usage de certaines des séquences nucléiques contenues dans HERV-7q et les séquences de la même famille ou des structures polypeptidiques déduites ou par utilisation de peptides ou protéines, ou d'anticorps spécifiques.

Conformément à l'invention, tout ou partie des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type HERV-7q, peut être utilisée à usage de vecteur ou

d'éléments de vecteurs à vocation thérapeutique, en particulier les séquences LTR et la région gag (SEQ ID NO :2, 21 et 22)..

L'intérêt de telles séquences réside, dans l'innocuité du vecteur ainsi formé, dans la possibilité d'une insertion spécifique ciblée dans une région bien défi5 nie par une stratégie analogue à la recombinaison homologue, dans le ciblage cellulaire, éventuellement transitoire dans le cas d'une expression placentaire chez la
femme. Un autre aspect concerne la possibilité d'associer aux gènes d'intérêts les
motifs rétroviraux biologiquement actifs (peptides immunomodulateurs, tels que
représentés aux séquences SEQ ID NO 68-118, ci-après, peptide fusogène...).

La présente invention a également pour objet des animaux transgéniques, caractérisés en ce qu'ils comprennent tout ou partie d'une séquence de type HERV-7q (SEQ ID NO:1-22 et 61).

10

Le Tableau II ci-après établit les correspondances entre les numéros des séquences telles qu'elles apparaissent dans la liste de séquences et le nom des différentes séquences.

TABLEAU II

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION	
1	Acide nucléique : 7 env	
2	Acide nucléique : gag	
3	Acide nucléique : HERV-7q	
4	Acide nucléique : HE2	
5	Acide nucléique: HE3	
6	Acide nucléique: HG3	
7	Acide nucléique: HE4	
8	Acide nucléique : HE5	
9	Acide nucléique : HE6	
10	Acide nucléique: HG6	
11	Acide nucléique: HE7	
12	Acide nucléique: HE8	
13	Acide nucléique: HG8	
14	Acide nucléique: HE9	
15	Acide nucléique: HE10	
16	Acide nucléique : HE11	
17	Acide nucléique: HG11	
18	Acide nucléique: HE12	
19	Acide nucléique : HG12	

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
20	Acide nucléique : R1
21	Acide nucléique : R1F
22	Acide nucléique + protéine env déduite : HERV-7q
23	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
24	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
25	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
26	Protéine : envérine
27	Fragment de protéine env déduite selon SEQ ID NO :22
28	Acide nucléique + protéine déduite de gag : HERV-7q
29	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
30	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
31	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
32	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
33	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
34	Fragment de protéine gag déduite selon SEQ ID NO :28
35	Protéine env : cadre de lecture 1
36	Protéine gag
37	Acide nucléique : G1F (amorce)
38	Acide nucléique : G1R (amorce)
39	Acide nucléique : G2F (amorce)
40	Acide nucléique : G2R (amorce)
41	Acide nucléique : G4F (amorce)
42	Acide nucléique : G3F (amorce)
43	Acide nucléique : G4R (amorce)
44	Acide nucléique : G5R (amorce)
45	Acide nucléique : E1F (amorce)
46	Acide nucléique : E1R (amorce)
47	Acide nucléique : E2F (amorce)
48	Acide nucléique : E2R (amorce)
49	Acide nucléique : E3F (amorce)
50	Acide nucléique : E3R (amorce)
51	Acide nucléique : E4F (amorce)
52	Acide nucléique : E4R (amorce)
53	Acide nucléique : E5F (amorce)
54	Acide nucléique : E6F (amorce)
55	Acide nucléique : E5R (amorce)
56	Acide nucléique : ExF (amorce)
57	Acide nucléique : ExR (amorce)
58	Protéine gag
59	Acide nucléique : Séquence A (séquence d'insertion)
60	Acide nucléique : Séquence B (séquence d'insertion)
61	Acide nucléique : HE13
62	Acide nucléique : RH7

SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
63	Acide nucléique : RAM75
64	Acide nucléique : RAV73
65	Acide nucléique : RBP3
66	Acide nucléique : HI3
67	Acide nucléique : LTX
68	Peptide Tableau I
69	Peptide Tableau I
70	Peptide Tableau I
71	Peptide Tableau I
72	Peptide Tableau I
73	Peptide Tableau I
74	Peptide Tableau I
75	Peptide Tableau I
76	Peptide Tableau I
77	Peptide Tableau I
78	Peptide Tableau I
79	Peptide Tableau I
80	Peptide Tableau I
81	Peptide Tableau I
82	Peptide Tableau I
83	Peptide Tableau I
84	Peptide Tableau I Peptide Tableau I
85 86	Peptide Tableau I
87	Peptide Tableau I
88	Peptide Tableau I
89	Peptide Tableau I
90	Peptide Tableau I
91	Peptide Tableau I
92	Peptide Tableau I
93	Peptide Tableau I
94	Peptide Tableau I
95	Peptide Tableau I
96	Peptide Tableau I
97	Peptide Tableau I
98	Peptide Tableau I
99	Peptide Tableau I
100	Peptide Tableau I
101	Peptide Tableau I
102	Peptide Tableau I
103	Peptide Tableau I
104	Peptide Tableau I
105	Peptide Tableau I

15

106	Peptide Tableau I
SEQ ID NO:	DÉSIGNATION
107	Peptide Tableau I
108	Peptide Tableau I
109	Peptide Tableau I
110	Peptide Tableau I
111	Peptide Tableau I
112	Peptide Tableau I
113	Peptide Tableau I
114	Peptide Tableau I
115	Peptide Tableau I
116	Peptide Tableau I
117	Peptide Tableau I
118	Peptide Tableau I
119	Acide nucléique : BLIMP-1
120	Peptide: CKH
121	Acide nucléique : F645 (amorce)
122	Acide nucléique : PS5D (amorce)

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en œuvre du procédé objet de la présente invention ainsi qu'aux dessins annexés, dans lesquels :

- Figure 1. Séquence nucléique humaine HERV-7q, dont l'analyse et le traitement permettent de caractériser une nouvelle structure rétrovirale endogène. Les régions nucléiques répétées de type R1 et R2 et les domaines gag, pol et env sont soulignés. Les domaine de type gag et env sont en italiques. La région homologue à une partie 3' non-codante de Rab7 est doublement soulignée.
- Figure 2. Cartographie de la région rétrovirale endogène humaine HERV-7q. La partie haute de la figure correspond à une région anonyme du génome humain située sur le bras long du chromosome 7. On peut identifier les domaines répétés (1), gag (2), pol (3) et env (4) de HERV-7q. La région env C-terminale (4.3) se prolonge en amont en un long cadre de lecture ouvert (4.2). Le domaine 4.1, correspond à la région N-terminale du domaine env.
- Figure 3. Comparaison des séquences nucléiques répétées situées aux bornes de HERV-7q. Les régions nucléiques répétées 5'(haut) et 3'(bas), sont

30

comparées et les bases identiques sont indiquées par deux points.

- Figure 4. Séquence déduite présentant un cadre de lecture ouvert, dans le domaine de type-env de HERV-7q selon la règle du plus long cadre de lecture ouvert.
- Figure 5. Séquences autour du domaine CKS-17 identifiées dans différents domaines *env* déduits de la famille de HERV-7q et comparaison avec des motifs CKS-17 de référence.
- HE2 2) HERV-7q 3) N° d'accès à GenBank: M85205 4)
 HE7 5) HE9 6) CKS-17: le motif peptidique doué de propriétés immunomodula trices est souligné 7) gp20 de rétrovirus de type-D (SRV-Pc).
 - Figure 6. Séquence déduite possible du domaine de type-gag identifié dans HERV-7q établie selon la règle du plus long cadre de lecture ouvert. X et / correspondent respectivement à un codon non-sens et à un décalage de cadre de lecture. La séquence soulignée correspond au début du domaine pol.
- Figure 7. Comparaison des régions nucléiques couvrant la région gag de HERV-7q (haut) et HERV-TcR (bas) et leurs régions flanquantes. Les bases identiques sont spécifiées par deux points.
 - Figure 8. Exemple d'alignements nucléiques du domaine de type env de HERV-7q avec des domaines de type env similaires présents dans des séquences rétrovirales endogènes humaines de la même famille. Les codons non sens sont soulignés: 1) HERV-7q 2) HE2 03) HE3 04) HE4.
 - Figure 9. Alignements nucléiques entre le domaine gag de HERV-7q et les domaines correspondants appartenant à la même famille. Comparaison avec des fragments de domaines gag isolés d'agents rétroviraux infectieux. Séquences d'origine rétrovirale infectieuse: N° d'accession dans la banque de données EMBL:

 1) A60168 2) A60201 3) A60200 4) A60171. Séquences rétrovirales endogènes humaines: 5) HERV-7q 6) HG11 7) HG3. Les chiffres indiqués dans les séquences endogènes, correspondent au nombre de nucléotides insérés afin d'optimiser l'alignement avec les séquences de type gag identifiées dans des rétrovirus d'origine infectieuse.
 - Figure 10. Alignement d'un motif gag protéique déduit (haut)

15

appartenant à un rétrovirus infectieux (N° d'accession EMBL : A60200) avec le motif gag protéique déduit (bas) identifié dans HERV-7q. Les codons non-sens sont en gras et soulignés. Les acides aminés identiques sont spécifiés par 2 tirets. Un tiret indique une délétion ou un acide aminé homologue.

- Figure 11. Alignement d'un motif env (haut) appartenant à un rétrovirus infectieux (N° d'accession EMBL : A60170) avec le motif env (bas) identifié dans HERV-7q. Les nucléotides homologues sont spécifiés par deux points et les délétions par un tiret.
- Figure 12. Comparaison entre le domaine env de HERV-7q (haut) et le domaine env de HERV-9 (bas). L'homologie de 66 % se limite à la région 3' du domaine env de HERV-7q et HERV-9, respectivement entre les nucléotides 8976 nt et 9500 nt de HERV-7q et les nucléotides 2898 nt et 3465 nt de HERV-9 (N° d'accession à GenBank : X57147). De nombreuses insertions/délétions sont aussi observées.
 - Figure 13. Homologie entre une partie de la séquence du transcrit codant pour RH7 (haut, SEQ ID NO:62) et un motif de RGH2 (bas N° d'accession à GenBank: D11018).
 - Figure 14. Identification de la séquence du transcrit codant pour RAM75 (SEQ ID NO:63), correspondant au gène d'une ATPase de type PEX1. Les exons codants sont soulignés. Les codons d'initiation et non-sens ainsi que les sites putatifs de polyadénylation sont en gras et soulignés. La région en italique correspond au début de la séquence rétrovirale endogène RH7.
 - Figure 15. Séquence du transcrit codant pour RAV73 (SEQ ID NO:64), située à 0.7 kb en aval de HERV-7q; les séquences nucléiques aptes à coder pour un ou plusieurs polypeptides sont soulignées.
 - Figure 16. Comparaison entre la séquence LTR 3' (haut) de HERV-7q et la séquence intronique LTX (SEQ ID NO:67), située dans le gène FMR2, associé au X-fragile (bas).
- Figure 17. Mise en évidence de modifications sur la séquence nucléotidique (ID NO:3), chez des patients atteints de SEP. Les bases modifiées, chez au moins un patient, sont soulignées. Les amorces utilisées sont en italiques

(séquences SEQ ID NO:121 et 122). L'ATG d'initiation et le codon non-sens sont en gras.

- Figure 18. Partie codante *env* de la séquence HERV-7q (séquence ID NO:3), avec 3 cadres de lecture.
- Figures 19, 20, 21. Présentation séparée de la protéine env selon les 3 cadres de lecture.
- Figure 22. Séquence nucléique contenant la séquence rétrovirale RH7 située en 5' de la séquence HERV-7q. La séquence en italique correspond au début de la séquence HERV-7q. La séquence RH7 est soulignée. Deux sites de polyadénylation putatifs sont gras.
- Figure 23. Séquence du transcrit codant pour RBP3 contenant des motifs nucléotidiques identifiés dans la séquence nucléique codant pour le gène Blimp-1.
 - Figure 24. Séquence du transcrit codant pour APS.
- Figure 25. Séquence du transcrit codant pour Blimp-1; la partie codante est soulignée; les codons d'initiation et de terminaison sont en gras.
 - Figure 26. Séquence du transcrit codant pour FMR2. La partie codante est soulignée. Les codons d'initiation et non-sens sont en gras.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1: Détection, par amplification génique, d'une séquence nucléique appartenant à un domaine de type gag ou env selon l'invention, dans un échantillon d'ADN génomique d'origine humaine ou de mammifères.

L'amplification génique s'effectue à partir d'ADN génomique isolé à partir du sang. Un traitement anticoagulant est effectué avec 1 ml d'une solution de citrate (pour un litre : 4,8 g de d'acide citrique, 13,2 g de citrate de sodium, 14,7 g de glucose) pour 6 ml de sang frais. Après centrifugation de 20 ml de sang pendant 15 mn à 13.0000 g, le surnageant est éliminé et la fraction enrichie en globules blancs est

transférée dans un nouveau tube, puis recentrifugée dans les mêmes conditions que précédemment. La fraction enrichie en globules blancs est resuspendue dans un tampon d'extraction (10 nm Tris-HCl, 0,1 M EDTA, 20 µg/ml de RNAse pancréatique traitée afin d'éliminer les DNAses. 0,5 % SDS, pH 8.0), puis incubée pendant 1 heure à 37°C. La protéinase K est ajoutée à une concentration finale de 100 µg/ml. La suspension des cellules lysées est incubée à 50°C durant 3 heures sous agitation périodique, puis traitée par un volume égal de phénol équilibré par du Tris-HCl 0.5 M, pH 8,0. L'émulsion formée est placée sur une roue pendant une heure, puis centrifugée à 5000 g pendant 15 mn à température ambiante. La solution aqueuse est traitée dépro-10 téinisé par une triple extraction phénolique afin d'obtenir un niveau de purification correspondant à un rapport final d'absorbance A260/A280 supérieur à 1.75. La fraction aqueuse est précipitée par 0,2 vol. d'acétate de sodium 10 M et 2 vol. d'éthanol. L'ADN est alors soit prélevé avec l'extrémité d'une pipette pasteur recourbée, soit centrifugé à 5000 g pendant 5 mn à température ambiante. L'ADN ou le culot d'ADN 15 est lavé deux fois par de l'éthanol à 70 %, puis repris dans 1 ml de TE pH 8.0 afin d'être élué sous agitation douce pendant 12 à 24 heures.

Des oligonucléotides spécifiques des séquences endogènes décrites selon l'invention sont choisis pour amplifier la région gag ou env des régions rétrovirales endogènes décrites selon l'invention. L'ADN génomique étudié provient de patients présentant des pathologies comme la sclérose en plaques et d'individus réputés sains.

Les ADN polymérases thermostables utilisées ont été choisies pour leur grande fidélité lors du processus d'amplification, comme la Vent, ADN polymérase (Biolabs) ou équivalent, et sont utilisées selon les conditions préconisées par le fournisseur.

La stratégie d'amplification utilise selon les cas une simple PCR, ou une PCR nichée ou semi-nichée.

Oligonucléotides utilisés pour amplifier la région gag :

- amorce G1F, sens, localisée dans la région amont du domaine gag
 30 de HERV-7q (SEQ ID NO:37),
 - amorce G1R, anti-sens, localisée dans la région 3' terminale du

domaine gag (SEQ ID NO:38),

d'amplification des PCR.

Le fragment de 1505 nt amplifié par le couple G1F-G1R : 1505 nt est utilisé afin de générer les sondes apres à hybrider les différents produits d'amplification des PCR.

5

- amorce G2F, sens nichée (SEQ ID NO:39),
- amorce G2R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:40),
- amorce G4F, sens nichée (SEQ ID NO:41),
- amorce G3F, sens nichée (SEQ ID NO:42).
- amorce G4R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:43),

10

- amorce G5R, anti-sens nichée (SEQ ID NO:44),

Oligonucléotides utilisés pour amplifier la région env de HERV-7q :

- amorce E1F, sens (SEQ ID NO:45),
- amorce E1R, anti-sens (SEQ ID NO:46),

Le fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces E1F-E1R, 15 est utilisé afin de générer les sondes aptes à hybrider les différents produits

- amorce E2F, sens (SEQ ID NO:47),
- amorce E2R, antisens (SEQ ID NO:48),
- amorce E3F, sens (SEQ ID NO:49),

20

- amorce E3R, anti-sens (SEQ ID NO:50),
- amorce E4F, sens (SEQ ID NO:51),
- amorce E4R, anti-sens (SEQ ID NO:52),
- amorce E5F, sens (SEQ ID NO:53),
- amorce E6F, sens(SEQ ID NO:54)

25

- amorce E5R(SEQ ID NO:55).
- amorce ExF (SEQ ID NO:56)
- amorce ExR (SEQ ID NO:57)

La PCR est réalisée à partir de 50 à 200 ng d'ADN génomique. Les conditions de PCR sont celles préconisées par le fournisseur. Les conditions cycliques d'amplification sont réalisées dans 50 µl : une dénaturation de 94°C pendant 1 min., une hybridation de 70°C pendant 1 min., et une élongation à 72 °C pendant 1 à 2 min.,

15

selon les fragments amplifiés. Après 35 cycles, une réaction terminale est menée à 72°C pendant 10 min. Le séquençage automatique des échantillons amplifiés est réalisé à l'aide d'un séquenceur Applied Biosystems de type ABI 377 ou autre modèle comparable, selon les protocoles fournis par le constructeur.

Dans le cas d'une PCR nichée ou semi-nichée, les mêmes conditions expérimentales sont utilisées, à la seule différence que l'échantillon d'ADN génomique est remplacé par 5 à 10 µl du produit d'amplification issu de la première PCR.

Deux amplifications indépendantes sont réalisées à partir du même échantillon. Une réaction de contrôle est réalisée en remplaçant l'échantillon d'ADN par de l'eau afin de détecter d'éventuels contaminants.

EXEMPLE 2: Détection par amplification génique d'une séquence nucléique selon l'invention dans un échantillon biologique d'ADN génomique prélevé chez des patients présentant une pathologie candidate déclarée ou la suspicion de cette pathologie.

Le protocole d'amplification est le même que dans l'exemple 1, mis à part l'origine de l'échantillon qui provient de patients présentant une pathologie candidate. Un échantillon d'ADN génomique réputé normal est systématiquement intégré dans l'ensemble des échantillons pathologiques amplifiés puis analysés.

Les produits de PCR sont séparés sur un gel d'agarose à 1,5 %, puis transférés en présence de soude 0,4 N sur une membrane de nylon chargé. Une hybridation est réalisée avec une sonde spécifique correspondant aux fragments de PCR amplifiés soit par les couples G1F-G1R soit par le couple E1F-E1R. La sonde est marquée par incorporation de dUTP-digoxygénine selon le protocole du fournisseur (Boehringer Mannheim). L'hybridation est effectuée dans un tampon d'hybridation (5XSSC, 50 % formamide, 0,1 % lauroyl-sarcosine, 0,02 % SDS, 2 % de réactif de blocage Boehringer) pendant une nuit à 42°C. Le Southern est lavé 2 fois 5 min. à température ambiante dans une solution de 2XSSC, 0,1% SDS. Puis un lavage à haute stringence est effectué à deux reprises pendant 15 min. à 55°C dans une solution 0,1XSSC, 0,1 % SDS. L'hybridation est révélée selon le protocole du fournisseur (Boehringer Mannheim), en présence d'un substrat chimioluminescent de la phosphatase alcaline, de type CSPD ou CDP-STAR. Le filtre est révélé après une exposition

de 15min. à 60 min.

Une analyse par SSCP ("single strand conformation polymorphism") permet de détecter des modifications discrètes de la séquence des fragments amplifiés par PCR. La PCR est menée en présence de dCTP marqués au P¹². L'échantillon a analyser est dénaturé à 95°C pendant 10 min., en présence de tampon de charge, puis immédiatement chargé sur un gel de polyacrylamide à 10%, contenant 7.5% de glycérol. La migration s'effectue à 4°C à 8-10 W. Le gel est séché puis autoradiographié.

Les fragments de PCR susceptibles de présenter une altération de leur séquence nucléotidique sont séquencés selon l'exemple 1.

Une hybridation à l'aide d'un oligonucléotide spécifique (17 mers à 20 mers) correspondant à la région nucléotidique modifiée permet d'identifier les échantillons présentant une modification identique (méthode ASO). Brièvement le southern est hybridé avec un oligonucléotide marqué distalement soit au P³², soit en présence de digoxygénine (selon le protocole de Boehringer Mannheim) puis lavé dans des conditions stringentes à 65%C dans une solution 6XSSC, 0.05% pyrophosphate de sodium.

Par exemple, un séquençage nucléotidique automatique a été réalisé sur six fragments de PCR, provenant de 5 patients atteints de SEP et un témoin réputé F645: et qui ont été amplifiés à partir amorces normal, CTTCAAACAACAACCAGGAGG (SEQ ID NO:121) (située à 26 nucléotides en PS5D: l'envérine) et d'initiation de méthionine de la amont TTGGGGAGGTTGGCCGACGA (SEQ ID NO:122) (située à 6 nucléotides en aval du codon non-sens de l'envérine. Des modifications de la séquence de l'envérine ont été observés sur l'ADN de certains des patients (figure 17).

EXEMPLE 3 : Détection d'une protéine selon l'invention dans un échantillon biologique.

- Préparation d'une fraction protéique purifiée de liquide céphalorachidien de patients atteints de SEP
- Après un traitement à 56°C pendant 30 min, et élimination des immunoglobulines sur une colonne de protéine G HiTrap (Pharmacia), l'équivalent de

10 ml de LCR est déposé sur une colonne de DEAE Sepharose CL-6B (Pharmacia). L'élution est réalisée en Tris-HCl 20 mM pH 8,8, et un gradient de 0 à 0,4 M de NaCl, puis la fraction est dialysée 2 fois contre du tampon phosphate-NaCl (PBS). Après concentration sur Ultrafree-MC (Millipore), la fraction est déposée sur une colonne de Superose 12 (FPLC Pharmacia) et éluée en présence de PBS. Après séparation par électrophorèse en gel de polyacrylamide-SDS, et électo-transfert sur une membrane d'Immobilon-P (Millipore), les bandes protéiques sont soumises à une hydrolyse trypsique ménagée.

- Analyse de la fraction protéique par spectrométrie de masse

Les peptides digérés en présence de trypsine, sont analysés par la méthode de MALDI-TOF, qui permet l'analyse de peptides présents en mélange. (COTTRELL J.S., Pept. Res., 1997, 7, 115-124). Les peptides caractérisés en fonction de leur masse sont comparés aux protéines et aux protéines associées selon l'invention.

EXEMPLE 4: Détection d'anticorps spécifiques anti-domaine env de HERV-7q.

L'identification d'un long cadre de lecture ouvert au sein de la séquence env de HERV-7q, a permis de déterminer une séquence protéique déduite SEQ ID NO:22 et 35 et figures 18-20 d'une région dudit gène.

Les séquences de protéines déduites des séquences ID NO:22, 35 et des figures 18-20 sont positionnées comme suit par rapport à la figure 1 ou à la séquence ID NO:3 :

SEQ ID NO:22 (cadre de lecture 1) et figure 19 : début de la séquence codante : position 7874, fin de la séquence codante 1^{er} codon non-sens (position 9493)

25 SEQ ID NO:35 : début de la séquence codante : position 7874, fin de la séquence codante 1^{er} codon non-sens (position 9493) (cadre de lecture 1)

Figure 19: début de la séquence codante: position 6970, fin de la séquence codante 1^{er} codon non-sens (position 9493) (cadre de lecture 1)

Figure 20 : début de la séquence codante : position 6971, la fin du cadre de lecture est décalée selon le cas de 1, 2 ou 3 codons

Figure 21 : début de la séquence codante : position 6972, la fin du

cadre de lecture est décalée selon le cas de 1, 2 ou 3 codons

Différents peptides correspondant à tout ou partie des SEQ ID NO:22 (voir SEQ ID NO:23-27 et 35) ont été synthétisés par génie génétique afin de tester leur spécificité antigénique vis-à-vis de séra ou de tissus de patients atteints de SEP, par exemple. Brièvement, tout ou partie de la région env de HERV-7q est sous clonée dans les vecteurs pQE30, 31 et 32. Les vecteurs pQE30, 31 et 32 contiennent en 5' du multi-site de clonage les séquences consensuelles pour la transcription (le promoteur fort du bactériophage T5, 2 opérateurs de l'opéron lactose). la traduction (un site d'accrochage ribosomal synthétique). De même, pQE30, 31 et 32 possèdent en 3', le terminateur de transcription du phage l ainsi qu'un codon "Stop" pour la traduction. L'expression de la protéine s'effectue après transformation dans *E. coli* M15. Le plasmide pQE30, 31 et 32 possèdent en amont du site de polyclonage la séquence codante pour une suite de 6 histidines présentant une affinité pour les ions nickel. Cet enchaînement permet la purification de la protéine chimérique exprimée, par adsorption sur une résine constituée d'un ligand chélatant, l'acide nitrilotriacétique (NTA), chargé de 4 ions nickel (résine NI-NTA, Qiagen).

La transformation s'effectue par électroporation ou traitement au chlorure de calcium. Par exemple, une colonie d'*E. coli* M15 est incubée dans 100 ml de milieu LB contenant 250 μg de kanamycine, sous agitation à 37°C jusqu'à l'obtention d'une DO500 de 0,5. Après une centrifugation de 5 minutes à 2000g à 4°C, le culot bactérien est repris dans 30 ml de solution TFB1 (100 mM de chlorure de rubinium, 50 mM de chlorure de manganèse, 30 mM d'acétate de potassium, 10 mM CaCl2, 15% glycérol, pH 5.8), à 4°C pendant 90 minutes. Après une centrifugation de 5 minutes à 2000g à 4°C, le culot bactérien est repris dans 4 ml de solution TFB2 (10 mM de chlorure de rubidium, 10 mM de MOPS, 75 mM CaCl2, 15% de glycérol, pH 8). Les cellules peuvent être gardées à -70°C par aliquot de 500 ml. 20 μl de la ligation et 125 μl de cellules compétentes sont mélangés et placés dans la glace 20 minutes. Après un choc thermique de 42°C pendant 90 secondes, les cellules sont agitées 90 minutes à 37°C dans 500 ml de milieu Psi-broth (milieu LB complémenté par 4 mM de MgSO₄, 10mM de chlorure de potassium). Les cellules transformées sont étalées sur des boîtes LB-agar complémentées par 25 μg/ml de kanamycine, et 100μg/ml

PCT/FR99/01513

d'ampicilline, et les boîtes sont incubées une nuit à 37°C.

Les clones potentiellement recombinants sont repiqués de manière ordonnée sur un filtre de nylon déposé sur une boîte LB-agar complémentée par 25 μg/ml de kanamycine et 100 μg/ml d'ampicilline. Après une nuit à 37°C, les clones recombinants sont repérés par hybridation de l'ADN plasmidique avec la sonde nucléotidique amplifiée par PCR avec le couple d'amorces selon SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46.

Une colonie indépendante, contenant l'insert, est inoculée à 20 ml de milieu LB complémentée par 25 μg/ml de kanamycine et 100 μg/ml d'ampicilline.

10 Après une nuit à 37°C sous agitation, 500 ml de même milieu sont incubés au 1/50° par cette préculture jusqu'à l'obtention d'une D0 600 de 0,8, puis 1 à 2 mM final d'IPTG est ajouté. Après 5 heures, les cellules sont centrifugées 20 minutes à 4000 g.

Une partie du culot cellulaire est repris dans 5 ml de tampon de sonication (50 mM de phosphate de sodium pH 7.8. 300 mM NaCl) puis placé dans la glace. Après une rapide sonication, les cellules sont centrifugées 20 minutes à 10000 g. Une partie du culot cellulaire est repris dans 10 ml d'une solution 30 mM Tris/HCl-20% sucrose pH8. Les cellules sont incubées 5 à 10 minutes sous agitation, après adjonction de 1 mM EDTA. Après une centrifugation de 10 minutes à 8000 g à 4°C, le culot est repris dans 10 ml de 5 mM de MgSO4 glacé. Après 10 minutes dans la glace sous agitation, les cellules sont centrifugées 10 minutes à 8000 g à 4°C.

Le culot est repris par 5 ml/g dans du tampon A (6 M GuHCl (chlorhydrate de guanidine), 0,1M phosphate de sodium, 0,01M Tris/HCl, pH 8), 1 heure à température ambiante. Le lysat est centrifugé 15 minutes à 10000 g à 4°C, et le surnageant est complémenté par 8 ml de résine Ni-NTA, prééquilibrée dans du tampon A. Après 45 minutes à température ambiante, la résine est coulée dans une colonne, lavée par 10 fois le volume de la colonne par du tampon A puis par 5 fois le volume da la colonne par du tampon B (8 M urée, 0,1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 8). La colonne est lavé par du tampon C (8 M urée, 0,1M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 6,3) jusqu'à ce que l'A280 soit inférieur à 0,01. La protéine recombinante est éluée par 10 à 20 ml de tampon D (8 M urée, 0.1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 5,9) puis par 10 à 20 ml de tampon E (8 M

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

49

urée, 0,1 M phosphate de sodium, 0,01 M Tris/HCl, pH 4,5), puis par 20 ml de tampon F (6 M HCl, 0.2 M acide acétique). Après une analyse en SDS-PAGE, la ou les fractions purifiées contenant la protéine chimérique ont permis l'obtention d'anticorps chez le lapin. Les anticorps obtenus sont testés par Western-blot après révélation par un anticorps secondaire couplé à la phosphatase alcaline.

Des anticorps sont obtenus de la même manière, à partir de peptides synthétisés chimiquement selon la technique de Merrifield (G. Barany and B. Merrifield, 1980, dans *The peptides*, 2, 1-284, E. Gross et J. Meienhofer, Academic Press, New York).

Les anticorps spécifiques obtenus sont utilisés à fin de détection de l'expression sérique ou tissulaire de tout ou partie des séquences rétrovirales endogènes selon l'invention, dans les cas normaux et pathologiques.

10

Les protéines d'origine sérique ou tissulaire, sont séparées sur gel d'acrylamide-SDS puis transférées sur un filtre de nitrocellulose à l'aide d'un appareil Novablot 2117-2250 (LKB). Le transfert est effectué sur une feuille de Hybond Cextra (Amersham) en utilisant un tampon CAPS 100 mM pH 11, méthanol. eau (V/V/V: 1/1/8) contenant 1 mM de CaCl₂. Après un transfert de 1 heure à 0,8 mA/cm², la feuille est saturée une heure à température ambiante dans du PBS-0,5 % gélatine. La feuille est mise en présence de l'anticorps spécifique à la concentration de 1/1000 dans du PBS-0,25 % gélatine. Au bout de 2 heures, le filtre est lavé 3 fois 15 minutes dans du PBS-0,1 % de Tween-20, puis le filtre est incubé 30 minutes en présence d'un anticorps secondaire couplé à la phosphatase alcaline (Promega), dilué au 1/7500 dans du PBS-0,25% gélatine. Après trois lavages dans du PBS-0,1 % de Tween-20, le filtre est équilibré dans un tampon (100 mM de Tris-HCl pH 9,5, 100 mM de NaCl, 5 mM de MgCl₂). La révélation est effectuée en présence de 45 μl de NBT à 75 mg/ml et 35 μl de BClP à 50 mg/ml, pour 10 ml de tampon de phosphatase alcaline.

Les protéines chimériques obtenues par génie génétique, sont utilisées aussi à fin de tests d'activité biologique, comme par exemple pour le test 0 d'activité biologique du peptide de type CKS-17 identifié dans le domaine *env* de HERV-7q (figure 5).

EXEMPLE 5: Obtention de sondes ribonucléiques codant pour les séquences env de HERV-7q.

Les fragments de PCR obtenus sont sous clonés dans le plasmide 5 PGEM 4Z (Promega) qui possède de par et d'autre de son site de polyclonage, les séquences promotrices pour les ARN polymérase SP6 et T7.

La méthode de compétence utilisée est l'électroporation. Le plasmide et le fragment de PCR sont hybridés dans un rapport de 50 ng de vecteur (coupé à Sma I) pour 100 ng de fragment de PCR (rendu à bout franc par traitement par le fragment de Klenow de l'ADN polymérase). L'incubation a lieu une nuit à 22°C, dans le tampon de ligation (66 mM Tris-HCl pH 7,5, 5 mM MgCl2, 1 mM dithioerythritol, 1 mM ATP) en présence de 1u. de T4 ADN ligase puis est arrêtée par dénaturation 10 minutes à 65°C. Parallèlement, la souche d'E. Coli JM 105 est ensemencée une nuit à 37°C dans du milieu LB. Cette préculture est diluée au 1/500 et placée à 37°C jusqu'à une DO600 égale à 1. Pour la suite du mode opératoire les cellules seront toujours conservées au froid. Après une centrifugation de 5 minutes à 3500 g à 4°C, le culot cellulaire est resuspendu dans 1/4 vol. d'eau glacée ultra-pure. Cette étape est répétée 5 à 6 fois. Puis le culot est resuspendu dans 1/4000 vol. d'eau; 10 % de glycérol stérile sont ajoutés permettant la conservation des cellules électrocompétentes, par aliquots de 10 µl à 20°C. A 50 µl de cellules électrocompétentes est ajouté 1 µl de la ligation ; le tout est soumis à une décharge électrique de 12,5 kV/cm, appliquée pendant 5,8 ms. Les cellules sont rapidement remises en suspension dans le milieu SOC, incubées 1 heure à 37°C, puis étalées, en présence de 2% X-Gal dans du diméthylformamide, et 10 mM d'IPTG, sur une boîte de gélose LB-agar supplémentée en ampicilline (100 μg/ml). Après une nuit à 37°C, les clones blancs potentiellement recombinants, sont repiqués de manière ordonnée sur une boîte LB/ampicilline et parallèlement sur un filtre de nylon déposé sur une boîte LB/ampicilline. Ces deux boîtes sont incubées une nuit à 37°C. Les clones recombinants sont alors repérés par hybridation avec une sonde nucléique amplifiée par PCR avec le couple d'amorces selon SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 et marquée à la digoxygénine.

Les clones recombinants sont cultivés dans 50 ml de milieu

LB/ampicilline (100 μg/ml) en agitation pendant une nuit à 37°C. Après une centrifugation à 3500 g pendant 15 minutes à 4°C, le culot bactérien est repris dans 4ml de tampon P1 (50 mM Tris-HCl, 10mM EDTA, 400 μg/ml RNase A, pH 8) et 4ml de tampon P2 (200 mM NaOH, 1% SDS). Le mélange est incubé à température ambiante pendant 5 minutes. Après adjonction de 4ml de tampon P3 (2.55 M d'acétate de potassium, pH 4,8) le mélange est centrifugé à 12000 g pendant 30 minutes à 4°C. Le surnageant est appliqué sur une colonne Qiagen-type 100, prééquilibrée avec 2 ml de tampon QBT (750 mM NaCl, 50 mM MOPS, 15% éthanol, pH 7), la colonne est lavée avec 2 fois 4ml de tampon QC (1M NaCl, 50 mM MOPS, 15 % éthanol, pH 7) et l'ADN est élué avec 2ml de tampon QF (1,2 M NaCl, 50mM MOPS, 15 % éthanol, pH 8). L'ADN est précipité avec 0,8 vol. d'isopropanol, et centrifugé à 12000 g à 4°C pendant 30 minutes. Le culot est lavé avec de l'éthanol à 70 % glacé, puis l'ADN plasmidique est repris par 2 fois 150 μl de tampon TE.

Les sondes ribonucléiques sont utilisées comme sondes spécifiques, 15 en particulier pour la détection des transcrits exprimés par les séquences rétrovirales endogènes selon l'invention.

EXEMPLE 6: Construction d'une souris transgénique contenant tout ou partie du gène de l'envérine.

Une souris transgénique contenant tout ou partie de la séquence HERV-7q (SEQ ID NO:3) est construite afin d'identifier les séquences responsables de la spécificité tissulaire, et pour évaluer le rôle de tout ou partie des motifs rétro-viraux endogènes de type HERV-7q, en particulier tout ou partie des motifs peptidiques de l'envérine. La technique de micro-injection utilisée se réfère à la technique classique (Hogan et coll., (1994), Manipulating the mouse embryo, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press) ou à ses équivalents. Des formes identiques à la molécule humaine normale de motifs de type HERV-7q, dont l'envérine, ou des formes mutées, délétées, présentant des insertions ou tronquées sont testées afin de déterminer les motifs critiques tant sur le plan normal que pathologique, et plus particulièrement au cours du développement foetal et lors des processus tumoraux.

30 Bibliographie:

- Benit L. et al., 1997. Cloning of a new murine endogenous retrovirus MuERV-L, with

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

52

strong similarity of the human HERV-L element and with a gag coding sequence closely related to the Fv1 restriction gene. J. Virol. 71, 5652-5657.

- Coffin J.M. 1985. Endogenous retrovirus. In: "RNA tumor viruses" (Weiss R.A., Varmus H.E., Teich N.M., and Coffin J.M. eds), Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- 5 Cold Spring Harbor, New York.
 - Conrad B., Weissmahr R.N., Boni J., Arcari R., Schupbach J., and Mach B. 1997. A human endogenous retroviral superantigen as candidate autoimmunogene in type 1 diabetes. Cell 90, 303-313.
- Covey S.N. 1986. Amino acid sequence homology in *gag* region of reverse transcribing elements and the coat protein gene of cauliflower mosaic virus. Nucleic Acids Res. 14, 623-633.
 - Hertig C., Coupar B.E., Gould A.R., and Boyle D.B. 1997. Field and vaccine strains of fowlpox virus carry integrated sequences from the avian retrovirus, reticuloendotheliosis virus. Virology 235, 367-376.
- Hohenadl C., Leib-Mösch C., Hehlemann R., and Erfle Y. 1996. Biological significance of human endogenous retroviral sequences. J. Acqui. Imm. Def. Synd. Hum. Retrovir. 13, S268-S273.
 - Kulkoski J.K., Jones S., Katz R.A., Mack J.P.G., and Skalka A.M. 1992. Residues critical for retroviral integrative recombination in a region that is highly conserved among
- retroviral/retrotransposon integrases and bacterial insertion sequence transposases. Mol. Cell. Biol. 12, 2331-2338.
 - La Mantia G. et al, N.A.R., 1991, 19, 7, 1513-1520
 - Patience C., Wilkinson D.A., and Weiss R.A. 1997. Our retroviral heritage. Trends Genet. 13, 116-120.
- Pearson W.R. 1994. Using the FASTA program to search protein and DNA sequence databases. Methods Mol. Biol. 24, 307-331.
 - Perron H., Garson J.A., Bedin F., Beseme F., Paranhos-Baccala G., Komurian-Pradel F., Mallet F., Tuke P.W., Voisset C., Blond J.L., Lalande B., Seigneurin J.M., Mandrand B. and the Collaborative Research Group on Multiple Sclerosis. 1997. Molecular identifica-
- 30 tion of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 7583-7588.

- Tönjes R.R. et al., J. AIDS and Hum. Retrovirol, 1996, 13. S261-S267
- Vitelli R., Chiarillo M., Lattero D., Bruni C.B., and Bucci C. 1996. Molecular cloning and expression analysis of the human Rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid. Biochem. Biophys. Res. Commun. 229, 887-890.
- 5 Weber L.T., Miller M., Jaskolski M., Leis J., Skalka M., and Wlodawer A. 1989. Molecular modeling of the HIV-1 protease and its substrate binding site. Science 243, 928-931.
 - Wilkinson D., Mager D.L., and Leong J.A.C. 1994. Endogenous human retroviruses. In:
 - "The Retroviridae" (Levy, J.A. ed), Plenum Press New York, , Vol. 3, 465-535.
- Xiong Y., and Eickbush, T. 1990. Origin and evolution of retroelements based upon their reverse transcriptase sequences. EMBO J. 9, 3353-3362.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en œuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.

REVENDICATIONS

- 1°) Fragment d'acide nucléique purifié, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie d'une séquence codant pour une séquence rétrovirale endogène humaine, qui présente au moins des motifs rétroviraux de type *env.* répondant à la séquence SEQ ID NO:1 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie avec ladite séquence SEQ ID NO:1 supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type *env.*
- 2°) Fragment d'acide nucléique selon la revendication 1. caractérisé en ce qu'il présente à la fois de motifs rétroviraux correspondant à un domaine env et répondant à la séquence SEQ ID NO:1 et des motifs rétroviraux correspondant à un domaine gag et répondant à la séquence SEQ ID NO:2 ou à une séquence présentant un niveau d'homologie supérieur ou égal à 80% sur plus de 190 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 600 nucléotides pour les domaines de type env et un niveau d'homologie supérieur ou égal à 90% sur plus de 700 nucléotides ou supérieur ou égal à 70% sur plus de 1200 nucléotides pour les domaines de type gag, lesquels motifs ne présentent aucune insertion ou délétion supérieure à 200 nucléotides.
 - 3°) Fragment d'acide nucléique, caractérisé en ce qu'il comprend un segment d'une séquence selon la revendication 1 ou la revendication 2 et notamment les séquence SEQ ID NO:3-22, 28 et 61, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes ainsi que les fragments issus des régions codantes des séquences précédentes correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.
 - 4°) Transcrits, caractérisés en ce qu'ils sont générés à partir des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
- 5°) Réactif de diagnostic pour la détection différentielle de séquences nucléiques endogènes humaines complètes ou partielles, présentant des motifs rétroviraux, sélectionnés parmi les séquences SEQ ID NO:1 et/ou SEQ ID NO:2, caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28, 37-57, 59-61 et 121-122, les séquences nucléiques complémentaires et les séquences inverses complémentaires des séquences précédentes, par les fragments nucléotidiques capables de définir ou d'identifier les séquences SEQ ID

20

30

NO:1 et/ou SEQ ID NO:2 et toute séquence flanquante ou les chevauchant ainsi que par les fragments issus des régions codantes des séquences SEQ ID NO:1-22 et 61, correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires, éventuellement marquées avec un marqueur approprié.

- 6°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans les régions situées entre les nucléotides 3065 et 4390, les nucléotides 6965 et 9550 ou les nucléotides 2502-2865 de la SEQ ID NO:3.
- 7°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est sélectionné parmi les séquences SEQ ID NO:37-57, 59-60 et 121-122 et en ce qu'il est apte à être utilisé comme amorce.
 - 8°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est sélectionné parmi les séquences suivantes :
 - un fragment de 1505 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:37 et SEQ ID NO:38 (amorces G1F et G1R),
 - un fragment de 2529 nt amplifié par le couple d'amorces SEQ ID NO:45 et SEQ ID NO:46 (amorces E1F et E1R)
 - un fragment de 182 nucléotides répété deux fois, situé en amont du domaine gag aux positions 2502-2611/2613-2865

et en ce qu'il est apte à être utilisé comme sonde.

- 9°) Réactif selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe constitué par les fragments codants ou non-codants pour tout ou partie de l'envérine et notamment les fragments comprenant au moins 14 nucléotides et plus particulièrement les fragments codant pour la partie C-terminale de l'envérine, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter du codon codant pour la première méthionine.
 - 10°) Procédé de détection rapide et différentiel des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type *env* ou *env* et *gag*, de leurs variants normaux ou pathologiques, par hybridation et/ou amplification génique, réalisé à partir d'un échantillon biologique, lequel procédé est caractérisé en ce qu'il comprend :
 - (a) une étape dans laquelle l'on met en contact un échantillon biologique à analyser avec au moins une sonde selon la revendication 5, la revendication 6

ou la revendication 8 et

- (b) une étape dans laquelle on détecte par tout moyen approprié le ou les produits résultants de l'interaction séquence nucléotidique-sonde.
- 11°) Procédé de détection selon la revendication 10. caractérisé en 5 ce qu'il comprend :
 - * préalablement à l'étape (a) :
 - . une étape de préparation du tissu ou du liquide biologique concerné,
 - . une étape d'extraction de l'acide nucléique à détecter, et
- 10 . au moins un cycle d'amplification génique mis en œuvre à l'aide d'au moins un réactif selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 et
 - * postérieurement à l'étape (b) :
- . une étape de comparaison des séquences nucléiques obtenues dans ledit échantillon biologique avec les séquences rétrovirales endogènes humaines selon l'une quelconque des revendications l à 3, par tout moyen approprié et notamment par séquençage, Southern-blot, coupure de restriction. SSCP ou toute autre méthode permettant d'identifier une insertion ou une délétion ou encore une simple mutation entre les différentes séquences comparées.
- 12°) Procédé de détection des transcrits selon la revendication 4, 20 caractérisé en ce qu'il comprend :
 - le prélèvement des ARN messagers provenant d'échantillons biologiques témoins et d'échantillons analogues prélevés chez des patients et
 - l'analyse qualitative et/ou quantitative desdits ARNm, par hybridation *in situ*, par dot-blot, Northern-blot, RNAse mapping ou RT-PCR, à l'aide d'un réactif de diagnostic selon l'une quelconque des revendications 5 à 9.
- 13°) Séquences chimères, caractérisées en ce qu'elles sont constituées par un fragment de 17 à 40 nucléotides d'une séquence flanquante sélectionnée dans le groupe constitué par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences

correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb, associée à un motif rétroviral endogène de type HERV-7q comprenant entre 17 et 40 nucléotides selon les revendications 1 à 4.

14°) Méthode de détection et/ou d'évaluation d'une sur-expression/sous-expression ou d'une modification d'au moins l'une des séquences ou fragments de séquences rétrovirales endogènes de type HERV-7q et/ou de leurs séquences flanquantes associées, selon l'une quelconque des revendications l à 9, caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le dépôt sur un support approprié, de l'ADNc provenant de clones, de produits de PCR obtenus à partir d'ADN génomique, de produits de RT-PCR provenant de transcrits ou encore de séquences oligonucléotidiques spécifiques, lesdites séquences d'ADN étant des séquences ou des fragments de séquences rétro-virales endogènes de type HERV-7q et/ou leurs séquences flanquantes, constituées par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en avai d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb et/ou une séquence chimère selon la revendication 13,

- l'hybridation dudit support avec au moins une sonde marquée de manière adéquate obtenue, par exemple, par rétrotransposition d'un mélange d'ARN provenant de cellules, de tissus ou de liquides biologiques provenant de témoins réputés normaux, de membres de populations ethniques différentes, de patients atteints de pathologies souvent associées à une expression de rétrovirus, comme les processus tumoraux, ou comme les maladies auto-immunes, et

- la détection des hybrides formés.
- 15°) Méthode selon la revendication 14, caractérisée en ce que ledit

transcrit ou ADNc est sélectionné dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.

- 16°) Méthode selon la revendication 14 ou la revendication 15. caractérisée en ce que ledit support comprend en outre toute séquence rétrovirale endogène ou exogène.
 - 17°) Kit de détection et/ou d'évaluation d'une maladie auto-immune et notamment des neuropathologies à étiologie auto-immune, caractérisé en ce qu'il comprend outre les tampons nécessaires à la mise en œuvre d'un procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16 :
 - des réactifs A de diagnostic selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, et
- des réactifs B constitués par les transcrits et ADNc des séquences génomiques, qui codent pour tout ou partie d'un facteur, dont la fonction, la régulation/dérégulation ou l'altération est associée à l'expression normale ou pathologique ou à la régulation/dérégulation de motifs appartenant à ladite famille HERV-7q, ces séquences correspondant à des séquences nucléotidiques codant pour des gènes situés dans des régions flanquantes situées en amont et/ou en aval d'une séquence rétrovirale de ladite famille HERV-7q dont l'une des extrémités ne peut se trouver à une distance excédant 120 kb,

lesquels réactifs sont de préférence fixés sur un support approprié.

- 18°) Kit selon la revendication 17, caractérisé en ce que lesdits réactifs B sont sélectionnés dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:62-67 et 119 et leurs fragments correspondant à un cadre glissant supérieur ou égal à 14 nucléotides ou leurs séquences complémentaires.
- 19°) Produits de traduction, caractérisés en ce qu'ils sont codés par une séquence nucléotidique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 20°) Peptide, caractérisé en ce qu'il est susceptible d'être exprimé à l'aide d'une séquence nucléotidique sélectionnée dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:1-22, 28 et 61 selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
 - 21°) Peptide selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il

englobe les peptides dérivés comprenant entre 5 et 540 aminoacides et notamment un fragment de 538 aminoacides, commençant à la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26 (envérine).

- 22°) Peptide selon la revendication 20 ou la revendication 21.

 5 caractérisé en ce qu'il est sélectionné dans le groupe constitué par :
 - . les séquences SEQ ID NO:23-36;
 - . la séquence SEQ ID NO:58 ;
- un fragment C-terminal de la séquence SEQ ID NO:26, soit à partir de l'acide aminé 291, soit à partir de l'acide aminé 321, à compter de la première méthionine de la séquence SEQ ID NO:26;
 - un peptide de type CKS-17/CKS-25 présent dans l'une des séquences SEQ ID NO:23-36 ou 58 ; et
- les peptides présentant une affinité avec un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et notamment les fragments 399-471, 244-271
 de l'envérine, ainsi que les peptides de séquence SEQ ID NO:68-118, conformément au Tableau I.
 - 23°) Peptide selon l'une quelconque des revendications 20 à 22, caractérisé en ce qu'il est obtenu à partir des séquences nucléiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquelles au moins un codon non-sens peut être remplacé par un codon codant pour l'un des aminoacides suivants : Phe (F), Leu (L), Ser (S), Tyr (Y), Cys (C), Trp (W), Gln (Q), Arg (R), Lys (K), Glu (E) ou Gly (G).
- 24°) Compositions immunogènes ou vaccinales, pour la protection contre les maladies auto-immunes, notamment chez les sujets à risque, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un peptide comprenant au moins un motif de type CKS et/ou au moins un motif sélectionné dans le groupe constitué par les peptides présentant une affinité avec un des haplotypes du système HLA de classe I ou de classe II et au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

définis dans le Tableau I.

- 26°) Composition selon la revendication 24 ou la revendication 25, caractérisée en ce que ledit peptide présente la séquence SEQ ID NO:120.
- 27°) Anticorps, caractérisé en ce qu'il est dirigé contre l'un ou plusieurs des peptides selon l'une quelconque des revendications 20 à 23.
 - 28°) Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend des anticorps neutralisants produits à partir des peptides du Tableau I (SEQ ID NO:68-118) et leurs homologues.
- 29°) Procédé de dépistage immunologique différentiel de séquences rétrovirales endogènes humaines de la famille HERV-7q normales ou pathologiques, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en contact d'un échantillon biologique avec un anticorps selon la revendication 27, la lecture du résultat étant révélée par un moyen approprié, notamment EIA, ELISA, RIA, fluorescence.
- 30°) Procédé d'identification et de détection de motifs rétroviraux endogènes, anormalement exprimés dans le cadre de pathologies associées au cancer, ou de neuropathologies en particulier autoimmunes, au premier rang desquelles la sclérose en plaques, caractérisé en ce qu'il comprend l'analyse comparée des séquences extraites d'un échantillon biologique avec les séquences selon l'une quelconque des revendications 19 à 23.
- 20 31°) Application des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, 13, 14 ou 19 à 23 au diagnostic, au pronostic, à l'évaluation de la susceptibilité génétique, à toutes maladies humaines induites, innées ou acquises en particulier celles à composantes cancéreuses, autoimmunes et/ou à incidence neurologique, comme la sclérose en plaques, les syndromes associés et les maladies neuro-dégénératives où intervient tout ou partie des séquences selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et des formes endogènes ou exogènes apparentées.
 - 32°) Séquences nucléiques hybrides, caractérisées en ce qu'elles comprennent des séquences ou motifs selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, combinés avec des séquences ou motifs d'origine endogène ou d'origine ou induits de manière exogène.
 - 33°) Vecteur recombinant de clonage ou d'expression, caractérisé en

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

61

ce qu'il comprend une séquence nucléique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

- 34°) Composition immunogène ou vaccinale, caractérisée en ce qu'elle comprend un vecteur incluant au moins une séquence nucléique codant un peptide tel que défini dans le Tableau I, éventuellement associée à une séquence codant un motif de type CKS-17.
 - 35°) Vecteur de thérapie génique, caractérisé en ce qu'il comprend tout ou partie des séquences nucléiques rétrovirales endogènes de type HERV-7q selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 36°) Vecteur selon la revendication 35, caractérisé en ce que lesdites séquences sont sélectionnées dans le groupe constitué par les séquences SEQ ID NO:2, 20 et 21.
 - 37°) Animaux transgéniques, caractérisés en ce qu'ils comprennent tout ou partie d'une séquence de type HERV-7q (SEQ ID NO:1-22, 28 et 61).

15

```
CCCTGGGGCGGGCTTCCTTTCTGGGATGAGGGCAAAACGCCTGGAGATACAGCAATTATCTTGCAACTGAG
AGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCCGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACCACGTCCAC
                                                                            143
215
                                                                            359
                                                                                    région
                                                                                    répetee
                                                                            431
                                                                            503
                                                                            575
TTGTTCCTGCACGGCTAAGTGCCTGGGTTTGTTCTAATTGAGCTGAACACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTC
TCTTCTGTGACCCACGGCTTCTAATAGAACTATAACACTTACCACATGGCCCAAGATTCCATTCCTTGGAAT
                                                                            719
791
CCGTGAGGCCAAGAACTCCAGGTCAGAGAATACGAGGCTTGCCACCATCTTGGAAGCGGCCTGCTACCATCT
TGGAAGTGGTTCACCACCATCTTGGGAGCTCTGTGAGCAAGGACCCCCCGGTAACATTTTGGCAACCACGAA
                                                                            363
935
GAGGAAAATACCGGGCACTTGTCGGCCAGTTAAAAACGATTAGTGTGGCCACCGGACTTAAGACTCAGGTGT
                                                                           1007
GAGGCTATCTGGGGAAGGGCTTTCTAACAACCCCCAACCCTTCTGGGTTGGGGACTTGGTTTGCCTCAAGCC
                                                                           1079
AGCTTCCACTTTCAGTTTTCTTGGGGAAGCCGAGGGCCGACTAGAGGCAGAAAGCTGTCGTCCTGAACTCCC
                                                                           1151
1223
CTTCTGACCCATACCTCCTGGGTCCCAACCACAACTTTCTTCAAAGTGTAGCCCCAAAATTCTCCTTACCTC
                                                                           1295
TGAATATACTTCCTCTGATCCCTGCCTCCTAGGTACTATTGGTTCAGACTTCCATTTCCTCTAGCAAGTTGT
                                                                           1367
ATCTCCAAAGGGATCTAAGGAAGCTCTGCGCTGCGTCCTTAGGCACCTAGGCTATAACCCAGGGAGTCTTAT
                                                                           1439
CCCTGGTGTCCCCCAATTTAGGCATACAGCTCTTGACATGGGCAGTTATGTAGGACCCACTCCCCACCAC
                                                                           1511
1583
1655
 AGAGAGAGTCAAAGAGAGAAAGAAAGAAAGAAATAGTAAAAAACAGTGTGCCCTATTCCTTTAAAAGCCA
                                                                           1727
 GGGTAAATTTAAAACCTGTACTTGATAATTGAAGGTCTTCTCTGTGACCCTATAGCACTCCAATCCACTTTG
                                                                           1799
 TGGTCAGTGTAAATAAGAGCATAGGCCGAAAGCACTGAGGCCATTGACAACCCGTAGCTTCCCTATCAAAAA
                                                                            1871
 TCCTTAACCCAGTAACCCGCAGATGGACCAAATGCATTCAGTCGGTAGCGCAACTGCTTTGCTAAAAGTAGA
                                                                            1943
                                                                            2015
 AAAGTAACTTTTAGAGGAAACCTCATTGTGAGCACACCTCACCTGTTCAGAATTATTCTAATAAAAAAGCA
 AAAAGGTAGCTTACTAACTCAAAAATCTTAAAGTATGGGGCTATTCTGTTAGAAAAAGGTAATGTAACTCCA
                                                                            2087
 ACCACTGATAATTCCCTTAACCCAGCAGATTTCCTAACGGGATTTAAATCTTAATTACCATACAAAGGTCCG
                                                                            2159
 ACCAGACCTAGGCGGAACTCCCTTCAGGACAGGACGATAGATGGTTCCTCCCAGGTGATTGAGGAAAAAAAC
                                                                            2231
 CACAATGGGTATTCAGTAATTGATACGGGGACTCTTGTGGAAGCAGAGTTAGAAAAATTGCCTAATAACTGG
                                                                            2303
 TCTCCTCAAACGTGTGAGCTGTTTGCACTCAGCCAAGCCTTAAAGTACTTACAGAATCAAAAGACTATCTCA
                                                                            2375
 ATCCTGATTCAAAAGGTTAGCTACACCCTCTCTGTAATGCATTTGCATAAGAACTTGTTTATGGGAATGCAT
                                                                            2447
 CTTGATGGGGCAGCTGGGTTGTTATAAAATAGGAACCCAGCCCAGCTCTAGGAC<u>TCACCCCTGAGCGCAAAG</u>
                                                                            2519
 2591
                                                                                     régions
                                                                                     répétées
                                                                            2663
 TTACGCACCCTGGAAAGGAACTCACCCCTGAGCACAAAGGCAATGTTGGGCACGCTGGTAAAGGACCACTAG
                                                                            2735
                                                                                    en tandem
 AATCCAGCAGCCTGGACCCCTTTCTTTGTGGTCAAGAGAGGCAGGAAAACAGGTGCAGGACTGCAACATCAG
TGAGCATAACTAATTCGATAAGCAGAGGTCCATGGGTGGTGATGCACCCTGGAAAGAATAAGCATTAGGACC
ATAGAGGACACTCCAGGACTAAAGCTCATCGGAAAATGACTAGGGTTGCTGGCATCCCTATGTTCTTTTTTC
                                                                            2807
                                                                            2879
                                                                            2951
 AGATGGGAAACGTTCCCCGCAAGACAAAAACGCCCCTAAGACGTATTCTGGAGAATTGGGACCAATTTGACC
                                                                            3023
 CTCAGACACTAAGAAAGAAACGACTTATATTCTTCTGCAGTGCCGCCTGGCACTCCTGAGGGAAGTATAAAT
TATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAGGCAAATGGAGTGAAGTGCCATAAGTACAAACT
                                                                            3095
                                                                            3167
 3239
                                                                            3311
 3383
                                                                            3455
                                                                            3527
                                                                            3599
                                                                            3671 domaine
                                                                            3743 gag
 AGATTGGTGCTGCAGACATTTGCTAACTTGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAA
                                                                            3815
 TTACTCAATGATGTCCACCATAACACAGGGAAGGGAAGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGA
GGCATTGAGGAAGCGTGCCTCTCTGTCACCTGACTCTTCTGAAGGCCAACTAATCTTAAAGCGTAAGTTTAT
                                                                            3959
  CACTCAGTCAGCTGCAGACATTAGAAAAAACTTCAAAAGTCTGCCGTAGGCCCGGAGCAAAACTTAGAAAC
                                                                            4031
 CCTATTGAACTTGGCAACCTCGGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAGGAGCAGGCGGAACAGGACAAACGGGA
TTAAAAAAAAAGGCCACCGCTTTAGTCATGACCCTCAGGCAAGTGGACTTTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAA
GCTGGGCAAATTGAATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTC
                                                                            4103
                                                                            4175
                                                                            4247
  CAAGTAGAAGTAAGCCGCCCCCCCGTCCATGCCCCTTATTTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACTGCCCCA
GGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGATCCAGCAGCAGGACTGAGGGTGCCTGGGGC
                                                                            4319
                                                                             4391
  AAGCGCCATCCCATGCCATCACCCTCACAGAGCCCTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGAGGTTGTCT
                                                                             4463
  CCTGGACACTGGTGCGGTCTTCTTAGTCTTACTCTTCTGTCCCGGACAACTGTCCTCCAGATCTGTCACTAT
                                                                             4535
  CTGAGGGGTCCTAAGACGGGCAGTCACTAGATACTTCTCCCAGCCACTAAGTTATGACTGGGGAGCTTTAT
                                                                             4607
  4679
                                                                             4751
 4823
                                                                             4895
                                                                             4967
                                                                             5039
                                                                                  domaine
                                                                             5111
                                                                                  201
  <u>ACCTTCAGGATGCCTTCTTCTGCATCCCTGTACATCCTGACTCTCAATTCTTGTTTGCCTTTGAAGATACTT</u>
```

FIGURE 1.1

CAAACCCAACATCTCAACTCACCTGGACTATTTTACCCCAAGGGTTCAGGGATAGTCCCCATCTATTTGGCC	5255	
AGGCATTAGCCCAAGACTTGAGCCAATCCTCATACCTGGACACTTGTCCTTCGGTAGGTGGATGATTTACTT	5327	
TTGGCCGCCCATTCAGAAACCTTGTGCCATCAAGCCACCCAAGCGCTCTTCAATTTCCTCGCTACCTGTGGC	5399	
TACATGGTTTCCAAACCAAAGGCTCAACTCTGCTCACAGCAGGTTACTTAGGGCTAAAATTATCCAAAGGCA	5471	
CCAGGGCCCTCAGTGAGGAACACATCCAGCCTATACTGGCTTATCCTCATCCCAAAACCCTAAAGCAACTAA	3543	
GGGGATTCCTTGGCGTAATAGGTTTCTGCCGAAAATGGATTCCCAGGTATGGCGAAATAGCCAGGTCATTAA	5615	
ATACACTAATTAAGGAAACTCAGAAAGCCAATACCCATTTAGTAAGATGGACAACTGAAGTAGAAGTGGCTT	5687	
TCCAGGCCCTAACCCAAGCCCCAGTGTTAAGTTTGCCAACAGGGCAAGACTTTTCTTCATATGTCACAGAAA	5759	
AAACAGGAATAGCTCTAGGAGTCCTTACACAGATCCGAGGGATGAGCTTGCAACCTGTGGCATACCTGACTA	5831	
AGGAAATTGATGTAGTGGCAAAGGGTTGACCTCATTGTTTACGGGTAGTGGTGGCAGTAGCAGTCTTAGTAT	5903	
CTGAAGCAGTTAAAATAATACAGGGAAGAGATCTTACTGTGTGGACATCTCATGATGTGAATGGCATACTCA	5975 6047	
CTGCTAAAGGAGACTTGTGGCTGTCAGACAACTGTTTACTTAAATGTCAGGCCCTATTACTTGAAGGGCCAG	6119	
TGCTGCGACTGTGCACTTGTGCAACTCTTAACCCAGCCACATTTCTTCCAGACAATGAAGAAAAGATAAAAC	6191	
ATAACTGTCAACAAGTAATTTCTCAAACCTATGCCACTCGAGGGGACCTTTTAGAGGTTCCTTTTGACTGATCCCGACCTCAACTTGTATACTGATGGAAGTTCCTTTGTAGAAAAAGGACTTCGAAAAGTGGGGTATGCAGTGG	6263	
TCAGTGATAATGGAATACTTGAAAGTAATCCCCTCACTCCAGGAACTAGTGCTCAGCAGCAACTAATAG	6335	
CCCTCACTTGGGCACTAGAATTAGGAGAAAAAAAGGGCAAATATATAT	6407	
TAGTCCTCCATGCCCATGCAGCAATATGGAAAGAAAGGGAATTCCTAACTTCTGAGAGAACACCTATCAAAC	6479	
ATCAGGAAGCCATTAGGAAATTATTATTGGCTGTACAGAAACCTAAAGAGGTGGCAGTCTTACACTGCCGGG	6551	
GTCATCAGAAAGGAAAGGAAAGGGAAATAGAAGAGAACTGCCAAGCAGATATTGAAGCCAAAAGAGCTGCAA	6623	
GGCAGGACCCTCCATTAGAAATGCTTATAAAACAACCCCTAGTATAGGGTAATCCCCTCCGGGAAACCAAGC	6695	
CCCAGTACTCAGCAGGAGAAACAGAATGGGGAACCTCACGAGGACAGTTTTCTCCCCTCGGGACGGCTAGCC	6767	
ACTGAAGAAGGGAAAATACTTTTGCCTGCAACTATCCAATGGAAATTACTTAAAACCCTTCATCAAACCTTT	6839	
CACTTAGGCATCGATAGCACCCATCAGATGGCCAAATCATTATTTACTGGACCAGGCCTTTTCAAAACTATC	6911 6983	
AAGCAGATAGTCAGGGCCTGTGAAGTGTGCCAGAGAAATAATCCCCTGCCTTATCGCCAAGCTCCTTCAGGA	7055	
GAACAAAGAACAGGCCATTACCCTGGAGAAGACTGGCAACTGATTTTACCCACAAGCCCAAACCTCAGGGAT TTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGATACTTTCACGGGTTGGGCAGAGGCCTTCCCCTGTAGGACAGAAAAGG	7127	
CCCAAGAGGTAATAAAGGCACTAGTTCATGAAATAATTCCCAGATTCGGACTTCCCCGAGGCTTACAGAGTG	7199	
ACAATAGCCCTGCTTTCCAGGCCACAGTAACCCAGGGAGTATCCCAGGCGTTAGGTATACGATATCACTTAC	7271	
ACTGCGCCTGAAGGCCACAGTCCTCAGGGAAGGTCGAGAAAATGAATG	7343	
AGCAAACCCAGGAAACCCACCTCACATGGCCTGCTCTGTTGCCTATAGCCTTAAAAAGAATCTGCAACTTTC	7415	
CCCAAAAAGCAGGACTTAGCCCATACGAAATGCTGTATGGAAGGCCCTTCATAACCAATGACCTTGTGCTTG	7487	
ACCCAAGACAGCCAACTTAGTTGCAGACATCACCTCCTTAGCCAAATATCAACAAGTTCTTAAAACATTACA	7559 7631	
AGGAACCTATCCCTGAGAAGAGGGAAAAGAACTATTCCACCCTTGTGACATGGTATTAGTCAAGTCCCTTCC	7703	
CTCTAATTCCCCATCCCTAGATACATCCTGGGAAGGACCCTACCCAGTCATTTTATCTACCCCAACTGCGGT TAAAGTGGCTGGAGTGGAG	7775	
TAAAGTGGCTGGAGTGGAGTCTTGGATACATCACACTTGAGTCAAATCCTGGATACTGGATACTGGAAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACAACA	7847	
AGGAGGAAAGCAACGCTAGTTCCTGTGAACCTCTAGACGATTTTTTCTCTTTACTGTTCTTTT	7919	
ACCCTCTTTCACTCTCACTGCACCCCCTCCATGCCGCTGTATGACCAGTAGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCT	7991	
ATGGAGAATGCAGCGTCCCGGAAATATTGATGCCCCATCGTATAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTT	8063	
CACTGCCCACACCCATATGCCCCGCAACTGCTATCACTCTGCCACTCTTTGCATGCA	8135	
TTGGACAGGAAAAATGATTAATCCTAGTTGTCCTGGAGGACTTGGAGTCACTGTTGGACTTACTT	8207	
CCAAACTGGTATGTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGAAAAACATGTAAAAGAAGTAATCTC	8279 8351	domaine
CCAACTCACCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACAAAGGACTAGATCTCTCAAAACTACATGAAACCCT CCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTATTTAATACCACCCTCACTGGGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAA	8423	domarne
CCCTACTACTCGCCTGGTAAGCCTATTTAATACCACCCTCACTGGCCTCACTGACCTGTACCTGAACAATG	8495	env
GAACAACTTCAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATAAC	8567	
CCATACCTCAAACCTCACCTGTGTAAAATTTAGCAATACTACATACA	8639	
GGTAACTCCTCCCACACACACACACTCTCCCTCAGGAATATTTTTTTT	8711	
TTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCATTCTTAGTGCCCCCTATGACCATCTACACTGA	8783	
ACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAAGCCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATAGG	8855	
AGCAGGAGTGCTAGGTGCACTAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACT	8927 8999	
ATCTCAAGAACTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTCCCTAGCAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGTTT	9071	
ATTTTTAGGGGAAAATGCTGTTATTATGTTAATCAATCCGGAATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCG	9143	
AGATCGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCC	9215	
CTGGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAA	9287	
CCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAA	9359	
GACTA AGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCAC	9431	
CCCTCCTGAGGAAATCTCAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTC	9503 9575	
TCGGCCAACCTCCCCAACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGGACTGAGAGACAGGACTAGCTGGAT	9575	
TTCCTAGGCTGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACCACATCCACCTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGCTAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAA	9719	
ATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGGACAATGATCGGGATATAAACCCAAGTCTTCGAG	9791	
CCGGCAACGGCAACCCCCTTTGGGTCCCCTCCCTTTGTATGGGAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTAT	9863	règion
TABATCTTGCAACTGCACTCTTCTGGTCCATGTTTCTTACGGCTTGAGCTGAGCTTTCGCTCGC	9935	<u>répétée</u>
ACTGCTGTTTGCCGCCACCGCAGACCCGCCGCTGACTCCCATCCCTCTGGATCATGCAGGGTGTCCGCTGTG	10007	<u>R1</u>
CTCCTGATCCAGCGAGGCACCCATTGCCGCTCCCAATCGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCATGGCTA	10079	
ACTCCCTGGGTTCATCCTAATTGAGCTGAACACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTCTGTGACCCACAG	10151	
CTTCTAATAGAGCTATAACACTCACCGCATGGCCCAAGGTTCCATTCCTTGAATCCATAAGGCCAAGAACCC	10223	
CAGGTCAGAGAACACGAGGCTTGCCACCATCTTGGGAGCTCTGTGAGCAAGGACCCCCAAGTAACACAACCA TGAGGGTGCAAATGCATGGGCCACTAATGGTAGAGCAAGAAAACAGAAGGGCCCTGGTTCCTCGAAGGCATC	10293	
TGAGGGTGCAAATGCTTGGTCCTAATGGTAGAGCAAGAAAACAGAAGGGCCCTGGTTCCTGGAAGCAGATTAAACCCTTT AGTGAGCTGAAATGCCTGCCCTGGATGTCCTATTCCTAGGTGTTTTTCTGCCTGAAGCAGATTAAACCCTTT	10439	
ALTERNAL LUMAN LUGG LUGGG LUGGG GAGGG GAGG		
GTTCACTTCTCCAAGTAGGGCTTCTATTACAGCCCAAATCAATC	10500	

WO 99/67395

3/64



FIGURE 2

ACTGAGAGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCCGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACC ACTGAGAGACAGGACTAGCTGGATTTCCTAGGCTGACTAAGAATCCCTAAGCCTAGCTGGGAAGGTGACC ACGTCCACCTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGGGCTCACTAAAATGC ACATCCACCTTTAAACACGGGGCTTGCAACTTAGCTCACACCTGACCAATCAGAGAGCTCACTAAAATGC TAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAAATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGGACA TAATTAGGCAAAGACAGGAGGTAAAGAAATAGCCAATCATCTATTGCCTGAGAGCACAGCAGGAGGGACA ACAATCGGGATATAAACCCAGGCATTCGAGCTGGCAACAGCAGCCCCCCTTTGGGTCCCTTCCCTTTGTA ATGATCGGGATATAAACCCAAGTCTTCGAGCCGGCAACGGCAACCCCC-TTTGGGTCCCCTCCCTTTGTA TGGGAGCT--GTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTGCAACTGCACTCTTCTGGTCCATGTTTCT $\tt TGGGAGCTCTGTTTTCATGCTATTTCACTCTATTAAATCTTGCAACTGCACTCTTCTGGTCCATGTTTCT$ TACGGCTCGAGCTGAGCTTTTGCTCACCGTCCACCACTGCTGTTTTGCCACCACCGCAGACCTGCCGCTGA TACGGCTTGAGCTGAGCTTTCGCCACCACCACCACTGTTTGCCGCCACCGCAGACCCGCCGCTGA $\verb|ctcccatccctctggatcctgcagggtgtccgctgtgctcctgatccagcgaggcgcccattgccgctcc|\\$ CTCCCATCCCTCTGGATCATGCAGGGTGTCCGCTGTGCTCCTGATCCAGCGAGGCACCCATTGCCGCTCC CAATTGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCACGGCTAAGTGCCTGGGTTTGTTCTAATTGAGCTGAAC CAATCGGGCTAAAGGCTTGCCATTGTTCCTGCATGGCTAAGTGCCTGGGTTCATCCTAATTGAGCTGAAC ACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTCTGTGACCCACGGCTTCTAATAGAACTATAACACTTACCACA ACTAGTCACTGGGTTCCATGGTTCTCTTCTGTGACCCACAGCTTCTAATAGAGCTATAACACTCACCGCA TGGCCCAAGATTCCATTCCTTGGAATCCGTGAGGCCAAGAACTCCAGGTCAGAGAATACGAGGCTTGCCA TGGCCCAAGGTTCCATTCCTTG-AATCCATAAGGCCAAGAACCCCAGGTCAGAGAACACGAGGCTTGCCA CCATCTTGGGAGC

FIGURE 3

IPMALPYHIFLFTVLLPSFTLTAPPPCRCMTSSSPYQEFLWRMQRPGNIDAPSYRSLSKG
TPTFTAHTHMPRNCYHSATLCMHANTHYWTGKMINPSCPGGLGVTVCWTYFTQTGMSDGG
GVQDQAREKHVKEVISQLTRVHGTSSPYKGLDLSKLHETLRTHTRLVSLFNTTLTGLHEV
SAQNPTNCWICLPLNFRPYVSIPVPEQWNNFSTEINTTSVLVGPLVSNLEITHTSNLTCV
KFSNTTYTTNSQCIRWVTPPTQIVCLPSGIFFVCGTSAYRCLNGSSESMCFLSFLVPPMT
IYTEQDLYSYVISKPRNKRVPILPFVIGAGVLGALGTGIGGITTSTQFYYKLSQELNGDM
ERVADSLVTLQDQLNSLAAVVLQNRRALDLLTAERGGTCLFLGEECCYYVNQSGIVTEKVKEIRDRIQRRAEELR
NTGPWGLLSQWMPWILPFLGPLAAIILLLLFGPCIFNLLVNFVSSRIEAVKLQMEPKMQSKTKIYRRPLDRPASP
RSDVNDIKGTPPEEISAAQPLLRPNSAGSS

FIGURE 4

1)	NSLAAVVLQNRRALDLLTAESGGTFLFLEEKC
2)	NSLAAVVLQNRRALDLLTAERGGTCLFLGEEC
3)	DSLAAVTLQNHQGLDLLTAEKGGLCYFLGEDC
4)	DSLAAVTLQNHQGLDLLIAEKGGLCTFLGEEC
5)	DSLAAVTLQNCRGLDLLTAEKGGHYTFLGEEC
6)	LQNRRGLDLLFLKEGGLC
71	DSI AKUVI ONDDGI DI LTAFOGGICI ALOFKO

FIGURE 5

 $\label{thm:construction} TSFVEKANGVKCHKYKLSFHXETTHNYVKSVIYALQEAFRVYLPILPASPTPSPTNKDPPSTQMVQKEIDKRVNSEPKS\\ ANIPQLXPLQAVGGREFGPARVHVPFSLPDLKQIKTDLGKFSDNPDGYIDVLQGLGQFFDLTWRDIMSLLNQTLTPNER\\ SATITAAXEFGDLWYLSQVNDRMTTEEREXFPTGQQAVPSLDPHWDTESEHGDWCCRHLLTCVLEGLRKTRKKSMNYSM\\ MSTITQGREENPTAFLERLREALRKRASLSPDSSEGQLILKRKFITQSAADIRKKLQKSAVGPEQNLETLLNLATSVFY\\ NRDQEEQAEQDKRDXKKGHRFSHDPQASGLWRLWKREKLGKLNAXXGLLPVRSTRTLXKRLSKXKXAAPSSMPLISRES\\ LEGPLPQGTKVLXVRSHXPD/<math>\underline{SSSRT}$

FIGURE 6

CCTGGCACTCCTGAGGGAAGTATAAATTATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAAGGCA CCTGGC-CTCCTGAGGGAAGTATAAATTATAACACCATCTTACAGCTAGACCTCTTTTGTAGAAAAGAAG -CAAATGGAGTGAAGTGCCATAAGTACAAACTTTCTTTTCATTAAGAGACAACTCACAATTATGTAAAAA GCAAATGGAGTGAAGTGCCATATGTACAAACTTTCTTTTCATTAAGAGATAACTCCCAATTATGTAAAAA GTGTGATTTATGCCCTACAGGAAGCCTTCAGAGTCTACCTCCCTATCCCAGCAT--CCCCGACTCCTTCC GTGTGATTTATGCCCTACAGGAAGCCCTCAGAGTCTACCTCCCGACCCCAGCAAGACCCCAACTCCTTCT ${\tt CCAACTAATAAGGACCCCCCTTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAAGGGTAAACAGTGAAC}$ CCAACTAATAAGGACCCCCTTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGGGGTAAACAATGAAC CAAAGAGTGCCAATATTCCCCAATTATGACCC-CTCCAAGCAGTGGGAGGAAGAGAATTCGGCCCAGCCA CAAAGAGTGCCAATATTACACGATTAT-ACTCGCTCCAAGCAGTGGGAGGA-GA-ATTT-GGCCCAGCCA GAGTGCATGTGCCTTTTTCTCTCCCAGACTTAAAGCAAATAAAAACAGACTTAGGTAAATTCTCAGATAA GCGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTCAGATTTAAAGCAAATTAAAATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAA CCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGGACAATTCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATG $\verb|cctgatggctatattgatgtttacaagggttaggacaatcctttgatctgacatggagagatataatg|$ TCACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAATGAGAGAGTGCCACCATAACTGCAGCCTGAGAGTTTGGCG TTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAATGAAAAAAGTGCTGCCATAACAGCAGCCTGAGAGTTTGGCG **ATCTCTGGTATCTCAGTCAGGTCAATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCA** AACTCTGGTATCTCAGTCAGGTCAATGATAGGATGACAACAGATGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCA GCAGGCAGTTCCCAGTCTAGACCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCTGCAGACAT GCAGGCAGTTCCCAGTGTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACTTGGAGATTGGTGCCACAGACAT TTGCTAACTTGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAATTACTCAATGATGTCCA TTGCTAACTTGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGCCCATGAATTATTCAATGATGTCCC CCATAACACAGGGAAGGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAGGAAGCG CTATAACACAGGGAAAGGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAAGGATTGAGGAAGCA GCAGACATTAGAAAAACTTCAAAAGTCTGCCGTAGGCCCGGAGCAAAACTTAGAAACCCTATTGAACT GCAGAGATTAAGAAAAACTTCAAAAGTATGCCTTAGGCCCAGAGCAAAACTTAGAAACCCTACTGAACT TGGCAACCTCGGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAGGAGCAGGCGGAACAGGACAAACGGGATTAAAAAAA ******* ***** **** TGGCAACCTCAGTTTTTTATAATAGAGATCAGGAAGAGCAGG-GGAATGGGACAAATGGGATAAAAAAAA ---GGCCACCGCTTTAGTCATGACCCTCAGGCAAGTGGACTTTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAA ** ** ******** ** ******** ********* AAAAAAAGGTGACTGCTTTAGTCGTGGCCCTCAGGCAAATGGACTTTGGAGGCTCCAGAAAAGGGAAAA GCTGGCCAAATTGAATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAGATTG TCCAAGTAGAAGTAAGCCGCCCCCCGTCCATGCCCCTTATTTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACTGC TCCAAGTAGAAACAAGCTGCCCCTTGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACTGC $\verb|CCCAGGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGATCCAGCAGCAGGACTGAGGGTGCC|\\$ CCCAGGAGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATAATCCAGCAGCAGGACTGAGGATGCC TGGGGCAAGCGCCATCCCATGCCATCACCCTCACAGAGCCCTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGA CAGGGCAAGCGCCATGCCATCACCCTCACAGAGCCTTGGGTATGCTTGACCATTGAGGGCCAGGA GGTT----GTCTCCTGGACACTGGTGCGGTCTTCTTAGTCTTACTCTTCTGTCCCGGACAACTGTCCTCC GGTTCACTGTCTCTGGACACTGGTATGGCCTTCTCAGTCTTACTCTCCTGTCCTGGACAACTGTCCTTC

FIGURE 7

01/ 02/	TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT TAAATCCCC-TGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT
03/	TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCT
04/	TAGATCCTCATGGCCCTCC-TTGTCATATTTTTTT
01/CTTTACTGTTCTTTTA-CCCTCTTTC	CACTCTCACTGCACCCCCTCCATGCCGCTGTATGACC
	CACTCTCACTGCACCCCGTCCATGCCACTGCACCCCC
	CTCTCTCACTGCACCCCCCTCCATGCTGCTGTACAACC
04/CTTTACTGTTCTCTTA-CCCCCTTTC	ACTCTCACTGAACCCCCTCCATGCCACTGTACTACC
01/AGTAGC	TCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGT
02/GTCCATGCCCGTCTCATGCCAGTAGC	TCCCCTTAGCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGT
	TCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGAAGAATGCGGCTT
04/AGTAGC	TCCCATTACCAAGAGCTTCTATGGACAATGCGGCTT
01/CCCGGAAATATTGATGCCCCATCGTA	TAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGC
02/CCCGGAAATATTGATGCCCCATTGTA	TAGGAGTTTATCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGC
03/CCCAGAAATATTGATGCCCCATCAAA	TAGGAGTTTACCTAAAGGAAACTCCACCTTCACTGC
04/CCTGGAAATATTGATGACCCATCGTA	TAGGAGTTTTTCTAAAGGAAACCCCATTTTCACCAC
01/CCACACCCATATGCCCCGCAACTGCT	ATCACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC
02/CCACACCCATATGCCCCACAACTGCT	ATAACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC
	ATAACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTC
04/CCACACCTATATGACCC	
01/ATTATTGGACAGGAAAAATGATTAAT	CCTAGTTGTCCTGGAGGACTTGGAGTCACTGTCTGT
02/ATTATTGGACAGGAAAAACGATTAAT	CCCAGTTGTCCTGGAGGACTTGGAG
03/ATTATTGGACAGGGAAAATGATTAAT	CCTAGTTGTCCTGGAAGACTTGGAGCCACTGTCTGT
04/	
01/TGGACTTACTTCACCCAAACTGGTAT	GTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGA
02/GACTCACTTCACTCATACCAGTAT	GTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAACAGA
	GTCTGAGGGGGGTGGAGTTCAAGATCAGGCAAGAGA
04/	
01/AAAACATGTAAAAGAAGTAATCTCCC	AACTCACCCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACA
02/AAAACACATAAAGGAAGTAATCTCCC	AACTGACCTGGGTACATAGCACCCCTGGCCCCTACA
	AACTGACCCGGGTACATAGCACCCCTAGCCCCTACA
04/	
01/AAGGACTAGATCTCTCAAAACTACAT	GAAACCCTCCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTA
	GAAACCCTCCATACCCATACTGGCCTGGTAAGCCTA
03/AAGGACTAGATCTCTTAAAACTACAT	GAAACCCTCCATACCCATACTTGCCTGGTAAGCCTA
04/	
01/TTTAATACCACCCTCACTGGGCTCCA	TGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGAT
	TGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGAT
	TGAGGTCTCGGTCCAAAACCCTACTAACTGTTGGTT
04/	
01/ATGCCTCCCCTGAACTTCAGGCCATA	ATGTTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACT
	ACATTTCAATCCCTATACCTGAACAATGGAACAACT
	GCATTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACT
04/TGCACTTCAGGCCAT	ACATTTCAATCCCTGTA

FIGURE 8.1

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

8/64

01/TCAGCACAGAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATA 02/TCAGCACAGAATAAACACCACTTCTGTTTTAGTAGGTCCTCTTTCCAATCTGGAAATA 03/ACAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCTCTTGTTTCCAATCTGGAAATA
01/ACCCATACCTCAAACCTCACCTGTGTAAAATTTAGCAATACTACATACA
01/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACAAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTTG 02/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACGAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTTG 03/ATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACGAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTTG 04/
01/TCTGTGGTACCTCAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCA 02/TCTGTGGTACCTCAGCCTATCATTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTGTGTGCTTCCTCTCA 03/TCTGTGGTACCTTAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCA 04/
01/TTCTTAGTGCCCCCTATGACCATCTACACTGAACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAA 02/TTCTTAGTGGCCCCTATGCCCATCTACACTGAACAAGATTTATACAATCATGTCATACCTAA 03/TTCTTAGTGCCCCC-ATGACCATTTACACTGAACAAGATTTATACAATTATGTTGTACCTAA 04/
01/GCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATAGGAGCAGGAGTGCTAGGTGCAC 02/GCCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCTTTTGTTATTGGAGCAGGAGTGCTAGGCGGAG 03/GCCCCACAACAAAAGAGTACTCATTCTTCCTTTTGTTATCGGAGCAGGAGTGCTAGGTGGAC 04/
01/TAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTATCTCAAGAA 02/TAGCTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTGTCTCAAGAA 03/TAGGTTCTGGCATTGGCGGTACCACAACCTCTACTCAGTTCTACTACAAACTATCTCAAGAA 04/
01/CTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTC 02/CTTAAAGGTGACATGGAATGGGTCGCTGATACCTCGCTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTC 03/CTCAATGGTGACATGGAATGGGTTGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTTAACTT 04/
01/CCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGG 02/CCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCGGAAAGCGGGG 03/CCTAGCATCAGTAGTCCTTCAAAATTGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCTCTGAAAGAGGGG 04/
01/GAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTT
01/AATCAATCCGGAATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCGAGATCGAATACA 02/AATCAATCCGGAATCATCACCGAGAAAGTTAAAGAAATTCAAGGTCGAATATA 03/TATTATGTTAATCAATCCTGAATTGTCACAGAGAAAGTTGAAGAAATTCGAGATTGAATACA 04/
01/ACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAA-CACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT 02/ACGTAGAGCAAAGGAGCTGCAAAA-CACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT 03/ACGTAGAACAGAGGAGCTTCAAAAAACACCAGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCT

FIGURE 8.2

WO 99/67395 PCT/FR99/01513

9/64

01/GGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTA 02/GGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGTTACTCCTCTTTTGGACCCTGTA 03/GGATTCTCCCCTTCTTAGGATCTCTAGCAGCTCTAATATTGATACTCCTCTTTTGGACCCTGTA 04/
01/TCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTA02/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGTTTGTCTTTTCCAGAATCGAAGCAGTAAAACTACAAATCGTTC 03/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGTTTGTCTCTTCCAGAATCAAAGTTGTAAAGCTACAAATCGTTC 04/TCTTTAACCTCCTTGTTAAGCTTGTCTCTTGCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGCTTG
01/CAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTG 02/TTCAAATGGAGCCCCAGATGCAGTCCATGAGTAAAATCTACCACGGACCCCTGGACCGGCCTG 03/TTCAAATGGAACCCCAGATGAAGTCCATGACTAAGATCTACCGTGGACCCCTGGACCGGCCTA 04/TTAAAATAGAGCCCCAGATGCAGTCCATGGCTAAGATCTACCACGGACCCCTGGACCGGCCTG
01/CTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCTGAGGAAATCTCAGCTGCAC 02/CTAGCCCATGCTCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCCGAGGAAATCTCAACTGCAC 03/CTAGCCCATGCTCCAATTGTAATGATATCGAACGCACCCCTCCCGAGGAAATCTCAACTGCAC 04/CTAGCCCATGCTCTGATGTTGATGACATTGAAGGCACGGCTTCCGAGGAAATCTCAACTGCAC
01/AACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCCCC 02/AACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGTGGTTGTTGGCCAACCTCCCC 03/AACCCCTACTATGCCCCAATTCCGCAGGAAGCAGTTAGACTGGTCGTCAGCCAACCTCCCC

04/GACCCCTACTACACCCCAATTTAGCGGGAAGCAATTAGAGCAGCCTATGGCCACCTCCCC

FIGURE 8.3

10/64

CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCCTTTCAACCCAAACAGTCCAAAAGGACATAGACAAAGG	SA 3
CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCCTTTCAACCCAAACAGTCCAAAAGGACATAGACAAAGG	
CTTCCCCAACTAATAAGGACCCCCC-TTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAAG	
CTTCTCCAACTAATAAGGACCCCCC-TTCAACCCAAATGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGG	
CTTCCCCAAATAATAAGAACCCCCC-TTCAACCCAAACGGTCCAAAAGGAGATAGACAAAGG	
CITCOCCAATAATAAAACCCCCC TTCAACCCAFACGCTGCIIII IIOCAACAATAA	
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCTGGTTATGCACCCTCCAAGCGGTGGGAG-	3
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCTGGTTATGCACCCTCCAAGCGGTGGGAG-	
GTAAACATGAACCAAAGAGTGCCAATATTCCCCAATTATGACCCCTCCAAGCAGTGGGAGG	
GTAAACAATGAACCAAAGAGTGCCAATATTACACGATTATACTCGCTCCAAGCAGTGGGAG-	
GTAAACAACTAACCAAAGAATGCCAATATTCCCCGATTATGCCCCCTCCAAGCGGTGGGAG-	,
A-AGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTC	LAA 3
A-AGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTC	
AGAGATTCGGCCCAGCCAGAGTGCATGTGCCTTTTCTCTCCCAG-ACTTAAAGCAAATAA	
-GAGAATTTGGCCCAGCCAGCGTGCATGTACCTTTTTCTCTCTC	
-GAGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCACGTACCTTTTCTCTCTC	
-GAGAATTCGGCCCAGCCAGAGTGCACGTACCTTTTCTCTCTC	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
ATAGACNTAGGTNAATTNTCAGATAGCCCTGATGGYTATATTGATGTTTTACAAGGATTAGG	SA 3
ATAGACXTAGGTXAATTXTCAGATAGCCCTGATGGXTATATTGATGTTTTACAAGGATTAGG	
ACAGACTTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGG	
ATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTGATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGGTTAGG	
ATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTAATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGTTTAGG	
ATAGACCTAGGTAAATTCTCAGATAACCCTAATGGCTATATTGATGTTTTACAAGGTTAGG	,
TTCCTGAGTTCTTGCACTAACCTCAAA	T 1
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATATTACTGCTAAATCAGACGCTAACCTCAAA	T. 3
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATATTACTGCTAAATCAGACGCTAACCTCAAA	
CAATTCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATGTCACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAA	
CAATCCTTTGATCTGACATGGAGAGATATAATGTTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAA	
CAATCCTTTGATCTGATATGGAGAGATATAATGTTACTGCTAAATCAGACACTAACCCCAAA	
CARICCITIGATCIGATATOGAGAAATATATTATTATTATTATTATTATTATTATTATTA	•
GAGAGAAGTGCCGCCATAACTGCAACCCAAGAGTTTGGCGATCCCTGGTATCTCAGTCAG	C 1
GAGAGAAGTGCTGCCATAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	'C 3
GAGAGAAGTGCTGCCATAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	C 4
GAGAGAGTGCCACCATAACTGCAGCCTGAGAGTTTGGCGATCTCTGGTATCTCAGTCAG	
GAAAAAAGTGCTGCCATAACAGCAGCCTGAGAGTTTGGCGAACTCTGGTATCTCAGTCAG	
GACAGAAGTGTCGCCGTAACTGGAGCCCGAGAGTTTGGCAATCTCTGGTATCTCAGTCAG	
0101012101010100001111010010101011111111	
AATGACAGGATGACAACAGAGGAAAGATAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	T 1
AATGATAGGATGACAACGGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGGCAGCAGGCAG	
AATGATAGGATGACAACGGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGGCAGCAGGCAG	
AATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	
AATGATAGGATGACAACAGATGAAAGAGAATGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	
AATGATAGGATGACAACAGAGGAAAGAGAACGATTCCCCACAGGCCAGCAGGCAG	
AATGATAGGATGACAGAGGAAAAGAACGATTCCCCACACACCCCCCCC	•
GTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTGCTAAC	T 1
AAC	_
GTAGCTCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTACTAAC	
GTAGCTCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCCGCAGACATTT	4
CTAGACCCTCATTGGGACACAGAATCAGAACATGGAGATTGGTGCTGCAGACATTTGCTAAC	
GTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACTTGGAGATTGGTGCCACAGACATTTGCTAAC	
GTAGACCCTCATTAGGACACAGAATCAGAACTTGGAGATTGGTGCCGCAGACATTTGCTAAC	

FIGURE 9.1

11/64

TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGATATGAATTATTCAATGATGTCCACT	1
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGACTATGAATTATTCAATGATGTCCACT	2
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGACTATGAATTATTCAATGATGTCCACT	3
TGTGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGTCTATGAATTACTCAATGATGTCCACA	5
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGGAAGAAGCCCATGAATTATTCAATGATGTCCCCT	6
TGCGTGCTAGAAGGACTAAGGAAAACTAGAAAGAAGCCTGTGAGTTATTCAATGATGTCCACT	7
ATAACACAGGGGAAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	1
ATAACACAGGGGAAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	2
ATAACACAGGGGAAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	3
ATAACACAGGG-AAGGGAAGAAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAGGCATTGAG	5
ATAACACAGGG-AAAGGAAGAAATCCTACTGCCTTTCTGGAGAGACTAAGGGAAGGATTGAG	6
ATAACACAGGG-AAAGGAAGAAATCCTACCGCCTTTCTGGAGTGACTAACGGAGGCATTGAG	7
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGGAAAAGTTGGGAAAAGTA	1
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGGAAAAGTTGGGCAAATTG	2
GAAGCATACCAGGCAAGTGGACATTGGAGGCTCTGGAAAAGGGGAAAAGTTGGGCAAATTG	3
GAAGCGTGCC232AGGCAAGTGGACTTTGGAGGCTCTGGAAAAGGGAAAAGCTGGGCAAATTG	5
GAAGCATACC238AGGCAAATGGACTTTGGAGGCTCCAGAAAAGGGAAAAGCTGAGCAAATTG	6
GAAGCATACC233AGGCAAGCGGACTTTGGAGGCACTGGAAAAGGGAAAAGCTAGGCAAATCA	7
TATGTCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGTGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTCC-AA	1
AATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCAGTCTACAAGGACGCTTTAGAAAAGATTGTCC-AA	2
AATGCCTAA	3
AATGCCTAATAGGGCTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAGATTGTCC-AA	5
AATGCCTAACAGGGCTTGCTTCTAGTGTGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTCC-AA	6
AATGCCTAATAGGGTTTGCTTCCAGTGCGGTCTACAAGGACACTTTAAAAAAAGATTGTCCAAA	7
-TAGAAATAAGCCACCACCTCGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	1
GTAGAAATAAGCCGCCC-TCGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCTACT	2
GTAGAAGTAAGCCGCCCCCCCGTCCATGCCCCTTATTTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	5
GTAGAAACAAGCTGCCCCTTGTCCATGCCCCTTATGTCAAGGGAATCACTGGAAGGCCCACT	б
-TAGAAATAAGCCGCCCCCCCGTCCATGCACCTCGTGTCAAGGGAATCACTGTAAGGCCCACT	7
GCCCCAGGGGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	1
GCCCCAGGGGACGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCTGATGA	2
GCCCCAGGGGACAAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	5
GCCCCAGGAGATGAAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATAA	6
SCCCCAGGGGACGTAGGTCCTCTGAGTCAGAAGCCACTAACCAGATGA	7

FIGURE 9.2

GTCTACCTAGCCA-AGGCATATTCTTCTTATGTGGAACATCAACCTATATCTGCCTCCCACTAAACTGGA
omorecomposemente de la representación de la representación de la composição de la composição de la composição
OR COORCE TO RECOTT ACTOT - TTOTA ACTOCCAAC - ATTAACAT. GUULLAGGAAATCAGACCU TA
OF CARAGON TOTAL CONCENTRATE AND A TRANSPORT OF THE CONCENTRATE AND A CARACAT FACALLARY AND A CARACAT
THE CONTROL A ACCURATA ACCURATE ACTUAL CONTROL ACCURATE A
ニー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
TO THE REPORT OF THE PROPERTY
POGRAMOGORAC-TOOMAC-ACGAACTGGAATAGCCGGTTTATCTACTIC-ATT-ACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTACTA
THE STATE OF THE CONCENTRATE OF THE CONTROL OF THE
OF CHORGA A CAMPUTCHCACACACACTTTCCAAGAAATAATGAAATCTAIICIIACIIIACAATCCCAA
AND TOTAL A CANCERA ATCCCCA CATCCAACGGGTCGCCGAC-TCCC IGGICACCI I GCAAGAI CAACI
CTATCTCAA-GAACTAAATGGGGACATGGTTOGTTOGTTOGTTOGTTOGTTOGTTOGTTOGTTOG
TAGACTOTTIGGCAGCAAT GACTOTGCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
TA-ACTCCCTAGCAGCAGTAGTC-CTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGG
TA-ACTCCCTAGCAGCAGTAGTC TCTTCATCTTCTTTTACACTAACCAGTCAGGGATAGT-AC-GAGAT-GC
GAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTTAATCAATC
GAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGGGCTTCTGATATCAGACAATGCCTTTCAAACTCTTATACCAACCT
CACCTGGCATTT-ACAGGAAAGGGCIICIGAIAICAGACAAIGCCIII.0.2213101010101010101010101010101010101010
: : ::: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :: :
TAAA-GAAATTCGAGATCGAATA-CAACGTAGAGCAGAGGA-GC-TTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCT
CTGGAGTTGGGCAACATGGCTTCTTCCATTTCTAGGTCCCATGGCAGCCATCTTGCTGTTACTCACC
: :: ::: :::::::::::::::::::::::::::::
CCTCAGCCAATGGATGCCCTGGATTCTCCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTC
TTTGGGCCCTGTATTTTTAAGCTTCTTGTCAAATTTGTTTCCTCTAGGATCGAAGCCATCAAGCTACAGA
TTTGGGCCCTGTATTTTAAGCTTCTTCTGTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT
TTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAGCTG-TAAA-A
TTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTGTTTTTTTTTTTT
:: :::::::::::::::::::::::::::::::::::
CT-ACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAG-ACTAAGATCTACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTG
CTGGCACT-TCC-AC-T-AGCC-T-AGAGATTCCCCTCTGGAAGACA-CTACAACIGCAGGGCCCC
CTA CCCCA CCA TCTCA TCTTA ATCA CATCA AAGGCACCCCTCCTGAGGAAATCT - CAGCTGCACAACCTC
- MECETE COCCOTATO CAGO AGGA AGTAGO TAGA GOGO COLO COCCADA LA COCCADA CAGO CAGA LA CAGO CAGA CAGO CAGA CAGO CAGA CAGO CAGA CAGO CAGA CAGO CAGA CAGA
TACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCCTCCCCAACAGCACTTAGGTT
GTCCTGTTTAGAGGGGGG
:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
TTCCTGTTGAGATGGGGG

ACCTTGCAAGATCAACTTA-ACTCCCTAGCAGCAGT-AGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCT
:: :: ::: ::: : : : : :::: : : :::: : :
ACTTTACAATCCCAAATAAGACTCTTTGGCAGCAGTGACTC-TCCAAAACCGCTGAGGCCTAGATCTCCT
AACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGTTTATTTTTAGGGGAAGAATGCTGTTATTATGTTAATCAATC
CACTGCTGAAAAAGGAGGACTCTGCACCTTCTTAGGGGAAGAGTGTTGTTTTTACACTAACCAGTCAGGG
ATCGTCACTGAGAAAGTTAAAGAAATTCGAGATCGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAACAC
ATAG-CA-TGAGAT-GCCACCCAGCGTTTACAG-GAAAAGGCTTCTGAAATCAGACGCCTTTC-AAATTC
TGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCTGGATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATA
: :: ::::::::::::::::::::::::::::::::::
TTATACCAACCTCTGGAGTTGGGCAACATGGCTTCTCCCCTTTCTAGGTCCCGTGGCAGCCATC
ATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTTGTTAACTTTGTCTCTTCCAGAATCGAAG
1 11 1111 11111 111 111 111 1111 111111
TTGCTGTTACTCGCCTTTGGGCCCCGTATTTTTAACCTTCTTGTCAAATTTGTTTG
CTG-TAAA-ACT-ACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAG-ACTAAGATCTACCGCAGAC
CCATCAAGCTACAGATGGTCTTACAAATCGAACCCCAAATG-AGTTCAACTAACAACTTCTACCGAGGAC
CCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAG-GCACCCCTCCTGA-GGAAATC
:::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
CCCTGGACTGACCAGCTGGCACT-TCCCCTGGCC-T-AGAGAGTTCCCCTC-TGAAGGACA-C
T-CAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCC
T-CAGCIGCACAACCICIACIACGCCCCAAIICAGCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGG
TACAACTGCAAAGCCCCTTCTTCGCCCCTATCCAGCAGGAAGTAGCTAGAGCAGTCATCGGCCAAATTCC
CCAACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGG
.: :::::::::::::::::::::::::::::::::::
C-AACAGCAGTTGGGGTGTCCTGTTGAT-TGAGGG

agttgcaattccttgcctcaactctgagagaaaccccagccacatctccagcaaacaaga	2299
acttcaaaacacctgaactgcagcagccaggcgttcctccaggaccacctcccccaggat	2359
cttgcttcaagtgccggaaatctgaccattgggccaaggaatgcctgcagcccaggattc	2419
ctcctaagccacgtcccatttgtgcaggaccccactggaaatcggactgtccaactcacc	2479
cggcagccaatcccagagcccctggaactctggcccaaggctctctgactga	2539
cagatetteteggettageagetgaagaetgaeaetgeeegateaetteagaagteeeet	2599
ggaccatcacggatactgagcttcaggtaactctcacagtggaggctaagtccatccct	2654
gtttaatcgatacaggggctacccactccacatcaccttcttttcaagggcctgtttccc	2714
ttteccccataactgttgtgggtattgacggccaagcttcaaaaccccttaaaactcccc	2774
cactetggtgccaacttggacaacattcttttatgcactctttttcagttatcctcacct	
gcccagttcccttattaggccgagacattttaaccaaattatctgcttccccgactattc	
ctgggctacagccacatctccttgccgcccttcttcccaacccaaagcctccttcatatc	
tteeteteatateececeacettaaeceacaagtatgggacaeetetaeteeeteeetgg	

FIGURE 13.1

caaccgatcacacgcccattactatcccattaaaacctaatcacccttaccctgctcaat	3071
gccagtatcccataccacaacaggctttaaagggattgaagcctgttatcacttgcctgc	3131
tacagcacgggcttctaaaacctataaactctccatacaattcccccattttacctgtct	3191
aaaaaccagataagtcttacaggttagttcagaatctgcaccttatcaaccaaattgttt	3247
tgcctatccaccctgtagcacccaactcgtacactcttttgtcctcaatgccttcccca	3307
caactcactattccgttcttgatcttaaagatgcttttttcactattcccctgcaccct	3367
catcccagcctctctttgcttttacctggactgaccctgacacccatcagtcccagcagc	3427
ttacctgggctgtactgccgcaaggcttcagggacagccctcattacttcagccaagctc	3487
tttctcatgatttactttctttccacctctctgcttctcaccttattcaatatattgatg	3547
accttctactttgtagcccctcctttaaatcttctcaacaagacaccctcctgctccttc	3607
aacatttgttctccaaaggatatcgggtatcccctccaaagctcaaatttcttctccat	
ctgttacatacctcggcataattcttcatgaaaacacatgtgctctccctgccaattgcg	
tctccaactgatctctcaaatcccaacctcttctacaaaacaactactttccctcct	
aggcatggttggatacttttgcctttggatacctggttttgccatcctaacaaaatcatt	

FIGURE 13.2

atataaactcacaaaaggaaacctagctgaccccatagattctaaatcctttccccactc	3898
ctctttccattccttgaagacagctttagagactgctcccacactagctctccctgtctc	3958
atcccaaccettttcattacacacagecgaagtgcagggctgtgcagtcggaattettac	4018
acaaggaccgggaccatgccctgtagcctttttgtccaaacaacttgaccttactgtttt	4078
aggetegecateatgtetecatgeggtagettecgetgecetaataettttagaggeeet	4138
caaaatcacaaactatgctcaactcactctctacagctctcacaacttccaaaatctatt	4198
ttetttetcacacetgacgcatatactttetgetceceggeteettcagetgtattcact	4258
ctttgttgagtctcccacaattaccattcttcctggcccagacttcaatctggcctccca	4316
cattattctggataccacacctgaccctgatgattgtatgtctctgatctacctgacatt	4376
cacccatttccccatatttccttcttttctgttcctcatgttgatcacatttggtttac	4436
tgacggcagttccaccaggcctgatcgccactcaccagcaaaggcaggc	93
gaactgattgccttaactcgggccttcactcttgcaaagggactacacgtcaatatttat	4553
actgactctaaatatgccttccatatcttgcaccaccatgctgttatatgggctgaaaga	4613
ggtttcctcactacgcaagggtcctccatcattaatgcctctttaataaaaactcttctc	4672

FIGURE 13.3

aaggctgctttacttccaaaggaagctggagtcacacactgcaagggccaccaaaaggcg	4732
tcagatcccattactctaggaaatgcttatgctgataaggtagctaaagaagcacctagc	4792
gttccaacttctgtccctcatggccagtttttctccttcccatcagtcattcccacctac	4852
tcccccattgaaacttccgcctatcaatctcttctcacacaaggcaaatggttcttagac	4912
caaggaaaatatctccttccagcctcacaggcccattctattctgtcatcatttcataac	4972
ctcttccatgtaggttacaagccactagtccacctcttagaacctctcatttcctt-cca	5032
tcgtggaaacatatcctcaaggaaatcacttctcagtgttccatctgctattctactacc	5092
cctcagggattgttcaggccccctcccctacacatcaagctcggggatttgcccct	5152
gcccaggactggcaaattgactttactcacatgccctgagtcaggaaactaaaatacctc	5212
ttggtctgggtagacactgtcactggatgggtagaggcctttcccacagggtctgagaag	5272
gccactgcagtcatttcttcccttctgtcagacataattccttgggttggccttcccacc	5332
tctatacagtccaataacggagcagcctttattagtcaaatcacctgagcagtttttcag	5392
gctcttggtattcagtggaaccttcgtaccccttactgtcctcaatcttcaggaaaggta	5452
gaatggactaatggtcttttaaaaaacaccccaccaaactcagcctccaacttaaaaag	

FIGURE 13.4

TGCCTTTATTTCCGTAGGCTGGTCATATGGCGCTAGCACTCACATAAAGCTACCGAGGAG AGCGAATGAAACCAAAATCACTTTACCTTCACAGCACGAGGCCGTCGTCCCTCTCGATAT TTGGCCCGTGTGTCGCATACCGCCCTCTGGACGTGGTGATCAAATAAACTCCCTAGCTCC CCGCCGCTCGACGCCATCTTGCCTACTTTGATCCTCGCAGGGAGGACAACATCCGCCCTA CTGAGCTCCCTTTTATCCAATAAGAGAGCGGGATGAGTTAAGGAGTGCCAGGATTGGCTG GAGAATCGACAGCGTCGGCCATCGTTTCCTGCGTGCGAAGATTTGATGAACGAGGTGCCG GATCGATCTCCTCCGGCTCCGACGTCCTCGGCCTG<u>CCGGGTCCCGGGTCCTTTGCGGCGC</u> TAGGGTGGGCGAACCCAGAGCGACGCTCCGGGACGATGTGGGGCAGCGATCGCCTGGCGG <u>GTGCTGGGGGGGGGGGGGGGGGGGGTGACTGTGGCCTTCACCAACGCTCGCGACTGCTTCC</u> $\underline{\texttt{TCCACCTGCCGCGCGTCTCGTGGCCCAGCTGCATCTGCTGCAG}} \\ \texttt{GTAACCTGCCGGCCCCC}$ GAGCCACCTGATCTTCAGCCTGGGGTCGGACGAGGCCGAAGCCTCTCAGGGACGCGGCGG GACACCGGCTGCCACCCGGGCGCCGCGAAGCGCGCAGAGATCAGGGTCCCTCGACGGCA GGGCCCTTCTGGGTAGTCTCTGGATCCCACAAGTCCAGTGCAGCCCTGGGCTCGTCTTAT CCCAGGTCTTTCACTTGGTGAAACTGAACCTAGAAACGTCCTAATATTCTACCACTGTT TTTTAAAAGGTGTTTTCCTTGCCAGCCATTTCCAGTTAACCTGCGCTGCTGCCGTCCGGG CCGCGAGAGCGGGACGCAGAGTTGTTGGCGGAGCCCCTGTCGGTTCCCGGGGACTAAGCA $\verb|CCGCGTCCCATGAGCGGGAAAGGTTAATACAATGATGGTTCTGCCCTGCGTCGCTGACGC|\\$ GGAACACAGCTGTAGTGTTAGGAACACATAACGTAGTTAAGATCACTTGAAGCTCTGC GATCAGTCGCCCTTCTGGACGTTGTGGTTAGGATGTTTCACAGTTCTAACCACTGGTGGA GATACAGCGTCCATATTTCATAATTAAAAATAGAGGCACATGGTCTCACGAGTTTGAGT GTACTTATGGGGGCAAAAGGACGGCGTATTTGAAATCCTCATAAATCCTGGATGCATGGT ACCCACCAGTGGCTAATCTATGCAATGAATAGAGTTTGCAATAATTTCAAGCATCCCTTC TTTCCACTTGAGTTACTTCCCCATACCTAGGGGAAGATATTTTTGGTCCACTGAAAACAT GAGTTCAGCAGAATCCTCCTATCATCGTCGTTATTATTTTTTACCACTAAGTAGACAATC TTTTGGTTTTTGATGGGCTTTATGGCTAGAGACAAATCAGTCACTGTCACCAAGTTCCAG GTAGAAGTTGGTTCAGTGCTCTGTCAGCTTCGATGGGATTTTTCAACATGTTTTCAAATC TGCACTTAATAGTAGGAATGCTTTCTTACAGTAACTCTAATTTGATCCTAAGATGTAGTT GTTACCTTACATTCATCACTGTTTAAGAATTTAGTGGTCTTGATCTTTGTTTTAAATTTT GAGCCTTCGGGAAGTACTTATAAGAATTAATTCATGCATATCTTTTTGAAATGTAAATGT CTTTAGCCCTGGAACAATTGCTGTTTCTGTTCAGCCCATATTAGCAGAATAGGTCAACT TTACTTTCTAATTATCAATGTAATAAGTTTATTACTTTATAGATTCCATAAATCTATACA TTTATTCCTCGATGAATTATATAAATTTATAGAATTTATGTTTTATAGAAAATTTGGAAA GCATGGAAAATTATTAACAAGAAAATAAGTTACCCATAATCCCAGAACTTAGAGGTGACT AATGTTGACAGTTTGGATCAAATCTTCCAGTTTTGTTTCTAATCTTTATTTTTAACATAA TGAGTGTTTTATTTTGTTAAAAGGTCATCATTTTAAGTTGTTAATTAGTATTCTAGCACA AATTTGCCATAATTTATTTAATTGTTTACTATGATTGACCATTTAGATTGTACTTAATTT TTAGGCATTAGAAGTGATAAACTATATTTTAATCAGACGTTGAAAATAACACATCTTTGT TTAGAAAACATCATTTTATTTCTGGTTGTCTAGGATAGATTCCCAGAATTCTTGGGTTAG AGGCCATAGATAATTATGAAAGCAGAAAGATTCACAAGTTGGGAGTTAATACTTGAATTA CTTTATTTGGGGTGAAGCATTGAGTGCATAATACAGATCATGCAGTAATGGGAAGAAGGG TTGGAACAATGGTTTTCTGGCCTATGTCAGACTTACCTTGAAGCTTTTAAGAATACAGAT GTTCTGATCAACCCTCAGACCTATTAAATCAGACCTAAAATCTTAGGGAATAGGCTTTAG GCATCTCTAATTTTAAAAAATTTATTCAGGCTACTTGGATGCACAAAAGAGTTGAGACCT ACTGTCCTAGAATCATAGAATTTTAATGACGATAGAGACCTTAAGCATCTAGGTCGTTTC TGTACTTTTACATGTAAGGAAACTGGCATTCCTAGGCCAGTACCATTGCCATGCAGCTAA TTTGCCCTCTTGTCTATAGCTCACTCTGCATCACCCAACCTACCGTTCTCACTGTTTCTT CTATAACCAATCTCCTTCCCACTTCTGTTCTCTTACTCATGCCATTCTTCCCTCAGTCAT TTTTCTTCCTTCCATACAAATTCCATGTCTTTAAAAAGGAATAATCCTACCTCCTCCACA

TAGCTTTCCAATTCTCTGTTGCCCACATTTGTCTCCCTTTCAATACTTCTCTGTTGTGTT ATGTGACACATCACATTTGATATACTCTGTACTGTGTTTCAAGTATTGTATTCTCTTGTT TACTCAAGTCATTATTTCAGGACTGACTACCCAGTAGATGCTTTAAGTCAGGATTTCTCA ATTTTAAGATGTTTAACAGCACCCTTGGCCTCTATCCAGTAGACGCCTGTACTGCCTCCC CCTATCTGTGACAACCAAAAAGGTCTTCAGACATTGTCAGATGTCTACTGAAGGACAAAA TCACCTCTGGTTGAGAACCACCGCTTCAACTAAGTTATCTTCTCTGTACTCAGAACTTGA TGTGATTGCAGCAGGGGGAGAGGATTCATATACACAGTGAATGCAAACGAACCTAAATCA CCATTCGGATATGGCCACACAATTTTCATTTCCCTTGTGTTAGCAAGAGATACCCTAGGC TTTGGACCTGATTATTCCTAAGGCATTCTGATGTATGGTTTTACCTGCAGATTTCCTGGT CCTGGAAAAGACGCTCCTTTCTAGCTGTCTCTTTCTTCTTTTACCTGAATAGCCAGGGC TCTGTGGTTCAAGTGAAGTATTTTGACATAAAAATTAACTTAGAACATTGGTCTGCAGAG TTTGCTCAATATAACTGAGCACATATTGTGGCTTTATGGAGCTGGTTACTACTTTTTGAC CAAATAAATAATTAGAAGTATTTTTCCTCCTCAATAAGGTTCATTTTTCCTTTTTTCAGT GAGCTGGTAGAGTTTCCTTTTTTGATATTTCAGGGCATCTTTCATATTTCCATCTCTTAA GTTTCTTCATATGAAGTAGAATTTATCTGGATTATGTATTGCTGACTCTGATGAAAACCC ATAGAAAGCATCTGGGGCTTGATCACCTTCATTCTTGTAATAGCTCACACGGTTACAGCT GATATGGTAACTTAAGACTTTTGATTCCAAATCTAGGCAAAATACACTCAGTTGAAAGAA TTTGTCAGCCAGAACAGTTGGACTGTTCTGTGAAAATTGTGAGAAAAATTACACAACTAA GTGATACATGATGATGGCTTTCTTAAATATAAAATTGTAATAACATGGTTAATTTCCAGT ACGTTATATTGTCCCAGAAGTGGCTCCAACATTGTTTGAAATTTGTCTCATTTAAAGAAA CATAAGCTGGCTATGGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGG CAGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTAAAACCCCATCTC TACTAAAAATACAAAAATTAGCCGGGCATTTGGTGGGGGCCTGTAATCCCAGCTACTTGG GAGGCTGAGGCAGGAGATTGCTTGAATCTGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCGAGATT AAAAGCAAGAACATAAAGACTGGGCATGTTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGA GAGACTGAGGTGGGAAGATCACTTGAGCCCAGGAGGTTAAGGCTGCAGTGAGCCGTGATT GCATGTAAATGAATGAATTTGATATTTTAAATTTTAAATTATGAAAACTGTTCTGTAGAG ATGTAGATCTTGCCATGTTGCCCAGGCTGGCTTTGAACTTCTGGGCTCAAACAATCCTCC TGTCTCAGTCTCCCAAAGTATAAAGATTACACATGTGAGCCACTGCACCTGGCCTAATAT TTTTAACTTAATGAATTTATTTTGATATAAATAAATTAATAACACTGAAGCTTCCTGATA TAATAAGTCTTTTGTGTGTGTGACGGGTTCTCACTCTGTTGCCCAGACTGGAGTGTAAT GGCACTATCATGGCTCACTGTAGCCTCAACCTCCCTGACTCAAGTGATCCTCCCACCTCG GCTTCCTGAGTAGATGGGACCACAGGCGTATGCCACCACACCTGGCTGATTTTTAAAATT TATTATTGATACATATTAATAAAATTATTTTTATTTTAAAAATGATATATGTGGCTGGGC ATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCGACAGTTTGGGAGGCCGAGGTGGGAGGATCACTTGA GACCAGGAGCTTAAGACCAGCCTAAGCAACATAGTGAGATCCCATCTCTATAGAAAAAAA AAATGGCTAGGTGTGGTGTATGCCTATATTCCCAGCTACTCAGGAGACTGAGGTGAG AGGATTGCTAGAGCCCAGGAGTTTCAAGTTACAGTGACCTATGATTGTGCCAGTGCACTC GATGCAATATAAGTAGTGGAAAAGGATATTAAATTGTGCCTATATGAACACAACTATATG AAAAACTTGCACATAGAGAAAAGGATTAACAAGAAATAGACCAAATTGTTCACATGGTTG CGAGGTCTCTATAATGAGTTTGTAATTGTTTAATCATAGAAAACCCTTTTTTGGTCCTTG GCCACAAACTTACATGTTTTAATGTAATTGCTTTTTTTAATGAGAATAAATGTTATATTTT GCTTTTTTAAAACCTATATTCCCATAGTTATATGAGCCCTTACAATTATTAAGAGGCTGC ATAATATAACGTTTCTGGAAGGGTACAGAAGAACAGCAGTAATTACCTCTGAGAACAGA GACATGGCTTCACATTTTACCCTTTTGTACGTTTTGTGCTTTTGCCACATGCATTTATTA AATTCTAAAATTATATTGCTACATTTTTAAAGATGATATGTGTTTCTACTTATTAACGTA

TATGTTAAAATAGTAAATTTATATCTTATTTAATAATTTCCCTATTGATAGACATTTAAG ACAGTCTCAAGTGTTCACTATCATAGAAAATACTGCACAGATAGCTTTTGCTATAGTTTC TTTTTTCTTTGAATCGTTAATTGGGAATAAATGCTCAAATAGTTATATGTGGCTCAACTG CTATTTAAGTTTATTGACTGCCTGCCATTTTGAATTCTGAAGGGGTTGATTAAATTT ATAATGCTGCCATAAGAATATAAGGGTATTGGCTTCATTAGCATCCACCAGCATTGGGTG TTGGAAATGATTATAGATTTTTAAATGCTACAACAAATGTAGATAACAGAGAACTATCTA TAGAACTCTTTTTGGACATGTGAATTGTAATAATAGTTTATTTTCATGTGAATCCAGAAA AATGTATACGAAAACCTTTTTTCCTCTCATTTCTTATATGAATAG<u>AATCAAGCTATAGAA</u> <u>GGGGGACAG</u>GTAAGCACATGTGATGGCAATAACTTTCTTCTAATATCACATAATATAGCA ATAGAAATTAAAAGTTTAGATTTTTTTTTTAAAGGAGGTGAGATGTCACCTAATTT GTATGCTATTATGTAACTAGGTCTAGGATATTGAAGCTGACTATACTCTGTTTTTTAGGTCA TTATCTTGTAGTTTACCATACTCCCTACTTGCTTCTTATTCTACTATTTAACTCATTTTC CACATCCCCTAATTTTGGTTTCATGAAATTATTTTTCCTTCTGAATTACTAGGTTCTACT TACTATTATAAACTTTATTTCTGACATATTTTATAACCTTCCATGGTCTCACTTGATTA AAAATAAAAATTCAGCTGGGTGCGGTGGCTCACACCTATAATCCCAGCACTTTGGGAGG CCAAGGTGGGCGGATAATTTGAGGTCAGGAGTTGGAGACCAGCCTGCCCAACGTGGTGAA ACCCCCCTCTCTACTAAAAATTCAAAAATTAGCTGGCCATGGTGGCAGGTGCCTGTAAT CCCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGATTGCTTGAACCTGGGAGGTGGAGGTTGCA GTGAGCTGAGATTGCACTGCACTTCAGCTGGGTGACAAGAGCGAAACAATGTCTTGA AAAAAAATAAAAAATTCTACAACACAGGGTTATTTTTTCCATTTTTGTTTT CCCTTATGAGTTTAATATGTTTAGATTATAAACCTGAAAGCTTGAATACCTATGTCTATC TTTTGTTTTCTTATGTTTATCAAGTTATTCCTTTAAACATTTTCTAAACTGTAAGAATAA TGTGAGGCTGGGCTCAATGGCTTATGCCTGTAATCCCAGTGCTTTGGGAGGCCAAGGTGG GAGGACCACTTGAGGCCACGAGTTCAAGATTAGCCTGGCTAGGCAACATAGCAAGACCCT ATCTCTATAAAAAATTAAAAAAATTAGCTGGGCATGGTAGCAAATGCTTGTAGTCCCAG ${\tt CTACTCAGCAGACTGAGGTAGGAGGAATGCTTGAGACCAGGAATTTGAGTGACCTATGAT}$ TATGCACTCCAGCCCGGGCAATAGCAAGACCCTATCTCTTAAAAGAAGAAGATGTAGTAA TAATACATATTCATTATAACTATTTTACCATTGAAAGTAAAAAATGAGTTTTTACCTTTT CCCAGTCCCATCCTCAGAATGGGGATCTCAGTAGACCTTTAGGATTGGAAGAATGAGATC ATTCATATTTCTGCAATTATTACCCCACAAAATATTTCAGATACCTTTCCATGTATTAC TCCTCTGTTGCAGCCCTGCCAGTAAGACACTATCTCCTGAAGAATCACTGATAGGAACAG AAAGTGGACTGGCTAGGCCAGGAGTCCTTAGCTTCTTAGGGGGGCAGGAGCTGCTTTGTGC TTTCTCAGAATCAGATATATATGTGGACTGAAACATTTAAAAACAGAATAGCCAAGGGTG CTATACGTTTAAAACTTATATAGATGGGGCTACATTGCTCTCTATTACTAATTTCCCATG ACAATACACGAGAGTGCCATGTCTTTTTAACTTGTTTTGAGCACAGACTAATCTTGTTTA TGCATGTTTTTTGATGAGAATAGGCTACTCATGAGAAATCTGTAAACCTAACACTAGTCC ${\tt CTTGCATACTCTAAATTGTTGCTAGAATCTTAAAATTTTAGCACCAGACGGACCTTAGAA}$ ATCATTAACTTTGGTGCTTTGTTCTACAATACAAGGAGATGGAATATTTTACCCAGGATT GCTTAGCAGGTTACAGTTCTGCCCTCTGAGTACCCAGCACTTCCCTGTGGGCAACATCAA CTTCCTGATTTCAAGTCTTAATTAGTACTCTGAAGAATCCTACTTGTTTTTAACTCCCA TTTGCTTTGAAGTGACTTTACCTGATTTTTTTAGATCCCTTATTGCAGCAATGCCACTAA GAAACTGAGTCTCTAGCTTCTTGGTGGGCAGGAGCTGCTTTGTGCTCAGAATCATC CTTTTCAGTAAGGGAGATATTGAAGAGAAATCTACTGAGGAGTCTGGGGGTGAGGCACTC AACATGCAGAGGCTTTGGATTTTACTCCTTTAATCCTTGGAAATGCCTATGGAAGGGGAA AGGAAGTAAGATGGTGACTCCAGCTTATAGACATACTAGTGTTACATATATTTAAACTAT AATAGGAGGGTATTATTAGTTTTACTTAACTTTCAACTGTGAAGGATTATACTTCTCAAT ATTTGTCTCCAGTGTCTATTTCAGTGTATTTTTCACTTTTCTTGAAGCAGCATGTCTGTT GCAAAACTTCTAGAAATAATGAGAATATTTATATATATAGATCAAGCCATAACTTGATGAT TTTGAAAAACATGTCATGCTGAGATGTATTTTTCTTCATTCTGTAATTAGTTATGAAACA

CACATGAAAGACTACACATATAGCCAGGTGCAGTGGCTTGCACCTGTTTTCCCAGCTACC CAGGAGGCTGAGGCAGGATTGCTTGAGCCCAGGGTTTCCAGGCTGCAGTGAACTATG ATTGTACCACTCTACTCCAGAATGGGTGACAGAGCCAGGCCCCATCTCTCAAAACAGAAA ACCTAAAATGGTAAGAAGATAACTTCTTATTTTCTAATATATGACACAGAAAAGTTTTTT TAAAGTAGTTTTAAATTTTTTTTTTTTTTTTCTAGGTATTTCTCAAGCCATGTTCCCATGTGG <u>TATCTTGTCAACAAGTTGAGGTGGAACCCCTCTCAGCAGATGATTGGGAGATACTG</u>GTAA AGAAAACCAAATAAGAACTATCTCATTTAAGGTTAAATTACTTCACAATATCAATGTCTT GGGCCAGGCACAGTAGCTCATGCCTATAGTCCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGGCAGGTGG ATTGCTTGAGTCCAGGAGTTCAAGACCAGGCTGGGCAACATGGTGAAACCCCGTATCTAC TAAAAATACAAAAATTAGCCAGGCATGGTAGTGCATGCCATTAGTCCCAGTCACTTGGGA GGCTGAGGCAGGAGAATCGCTTGAGCCCGTAAAGTCAAGGCTGCAGTGAGTCAGGATCTT GCCATTGTACTCCAGTCTGGAAAACAGAGTGAGACCTTGTCTCAAATAAAAAAAGAATGA **ATTGATAGAGATCTAATGTACAACCTGACAACTATAGGTAATAAAATTGTATTGGGGATT** CATGTTAAATGAGTAGATTTTAACTACTCTTACCACAAAAACACAAAAGTGGGTAACTGT ATTGAGATTTTTTTAACTAGATATGGAGTGGACAAAATGTAAAGTGAATTGATCTTTTC GTCTGTTGGTTCTAGGAGCTGCATGCTGTTTCCCTTGAACAACATCTTCTAGATCAAATT <u>CGAATAGTTTTTCCAAAAGCCATTTTTCCTGTTTGGGTTGATCAACAAACGTACATATTT</u> $\underline{\mathtt{ATCCAAATTG}} \mathtt{GTAGGTGCTATTGTAATATTTGCTGTCATATTCTACACTATAGCATTGAG$ ${\tt TCCAAAGTAGAAATGAATGTGCACTAATGAGCTTTATTTTCTACACAG{\tt TTGCACTAATAC}$ <u>CAGCTGCCTCTTATGGAAGGCTGGAAACTGACACCAAACTCCTTATTCAGCCAAAGACAC</u> <u>GCCGAGCCAAAGAGATACATTTTCAAAAGCTGATGCTGAATATAAAAAAACTTCATAGTT</u> <u>ATGGAAGACCAGAAAGGAATGATGAAAGAACTTCAAACCAAGCAACTTCAGTCAAATA</u> <u>CTGTGGGAATCACTGAATCTAATGAAAACGAGTCAGAGATTCCAGTTGACTCATCAG</u> TAGCAAGTTTATGGACTATGATAGGAAGCATTTTTTCCTTTCAATCTGAGAAGAAACAAG <u>AGACATCTTGGGGTTTAACTGAAATCAATGCATTCAAAAATATGCAGTCAAAGGTTGTTC</u> <u>CTCTAGACAATATTTTCAGAGTATGCAAATCTCAACCTCCTAGTATATAAACGCGTCAG</u> CAACCTCTGTTTTTCATAAACACTGTGCCATTCATGTATTTCCATGGGACCAGGAATATT TTGATGTAGAGCCCAGCTTTACTGTGACATATGGAAAGCTAGTTAAGCTACTTTCTCCAA <u>AGCAACAGCAAAGTAAAACAAAACAAAATGTGTTATCACCTGAAAAAAGAGAAGCAGATGT</u> CAGAGCCACTAGATCAAAAAAAATTAGGTCAGATCATAATGAAGAAGATGAGAAGGCCT **GTGTGCTACAAGTAGTCTGGAATGGACTTGAAGAATTGAACAATGCCATCAAATATACCA** <u>AAAATGTAGAAGTTCTCCATCTTGGGAAA</u>GTCTGGGTTAGTATAAATTTTATAACTTGGG AGAAATTTTATGTGGCTTAAACATCCCCAAATTATGAATTAGAATAGTATTTCATATATA AATTGAAAATCAATTAAAAAGAAACACAGTGCCTAAAGGCACTTGGGGGGACACATTTACG CTTTGCAGTAAAGTCCTTGTTTGGATAAAGATTGTATGTTTTCTGGCCAAGTAAGCTTGA ATAGGTACAAGCTTAGATAGGTTCAGGCCAGAGAGGTCAAAATTACTTGCCTGAGATTGC ATAGCTAGTGTTACAACTAGGATTCAAACCCAGGCAGATTGACTTGGGGGTTCATCAGGA TGGAGTGCCCTACAAAGCCTCCCATCTTTAATGCTTGCAGATTTGTTCCCCAGTTACCGA AAGCAACTTGTTAATATTAGGGAAAAGGGCCAGTGTAGGGAGAGATCCATGGCATGAGGT AACCTTCCTGCTGCATGTGGTGGCACCTGGATTGGAATGCATCCAGGAGCTGCTTACCCT GCCGGTGTCTGCTCTTTAATTTGTGTATAACGGAGGAGGAAGTAGACAGGGCAACTAGTGC TCCAGCCCTCATCCTGGCCACAAATATTAATGCTACCTTTATATGACATAAGTCACTAG TCCATTTATTGGAACCTAAATTTGAACCACTGTAAAGTAAGACTTCATAGTGATAAAGAG AGGAACTTGTTAGGAAAGAGAATAAAATAGAAAGAGAGGTTGTCTCCTTTTGTAGATTT TTTTTTTTCTCCAACAGTTTTACCTGTGACCTTTATACAAATAACTGACAAAGCATTAA TCTCTTTGGCCTACATCATTTTCTTTTCTATTTTTTTTTCCACAAGATGGAGTTTCACT $\verb|CTTCTTGCCCAAGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCTGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCA|\\$

CGTTCAAGTGGTTCTCCTGCCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCATGCACCAC TGGTCTGGAACTCCTGACCTCAGGTGATCTGCCTGCCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGAT TACAGGCATGAGCCACTGCTCCTGGCCGGCCTACATCATTTTCTAAAGCTCCAGACCATT TTAGAAGCTTGCTTTGTTGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCACCACCTCCACTACAA CCTCCACCTCCCAGGTTCAAATGATTCTCCTGCCTCAGCCTTCAGAGTAGCTGGGACTAC AAGTGTGCGCCACCACTCCTGGCTAATTTTTGTATTTTTAGTAGGGACGAGGTTTCACCA AGGTGCTGGGATTACAGGCGTGAGCCACTGTGCCTGGCCTCAGATCATTATTTTCTGTTA GCTTTAAACTGTCCGTTCAGGAGATCCCACTGCATCCTCAAATTCAAAATATCTAACACT GAGCTTATGATTTAGCTGGTTCTGTCATTAGATGGGAATATCCTTTTATTTCCTTGAAAT TATATGGTGAGAACAGGGAGAAGTGCTGATGGTAAAGTCCTGTGATTAAGATAGCAATAA GGACTCCGCCCTTCCCACTCACTGAAGGTTGAAGAGCCATGGACAATGAGAAGTCACAG TAGGTGAAATCAGGTACTAAAATGGACTTGGCTTGAGAGATCAAAATTGATCACTTGGTG ATACAACTAACAAATTCATGTTAACTTGAACCTTTATTACCCTGTGAAGCATGGTGATTA AAAAAAACAACAAACAAACAGGAAACTTGATTGTTAAATTCTCTTTAAGTCAGAATATG TACCTTAGAGTTTTTATTTATGCTTTTGTCTACCATTAATATGTCTGCACCTGCTCTTTA CTGTCGCCCAGGCCGGAGTGTGGTGGCGATCTCCACTCAATGCAAGCTCTGCCTCCCAGG TTCAAGCGATTCTCTTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTAGGATACAGGCTCCCACCACCAC GCCTGGCTAATTTTTGTAGTTTTAGTAGAGACGAGGTTTCACCATATTGGCCACGCTGGT CTCAAACTCCTGACCTTGTGATCCGCCCACCTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGG ${\tt CGTGAGCCACTGCGCCCGGCTGAGGTAAAATTTAAAGTGTACAATTCAGTCATTTTTAGT}$ ATATTTATACTAGTTGTACAGCCATCACCACAATCTAAGTTTAGAACATTTTCATTAGGG TCAGACAATCAGGCAGATTGTCTGTGATTAGTTTTGGCCATTCCAGCTTCTTCATTGGTT GTTAACTTTCACAAATAAAGGCTGCTCAAAGATTAGAAATAACATTTAATTTGAATGTAA CTAATTCTGAAGATTATGTAAAGAAAAGGAAAGAAATGTAGGGAGAGGATTGAAATGTTC ATGGTATAACAATATCTGAACATCCATCTGGTCACACCGTTGGTATTTGAATGTTTTGTC CTCCTCAAATTCATATGTCGAAATCCCAACTCCCAAGGTGATCGTATTAGGAGGTGTGGT $\tt CTTTGGGAAGTGATTAGGTCATGAAGGTGAAGCCTTCATGAATGGGATTCGTGCTCTTAT$ ${\tt AAAAGAGAACTGTGAGAAATAAGTTTCTGTCGTTTGTTAGCCACCCAGTTTAGGATATTT}$ TGATATAGCAGCCTGCATGGACTGAGACAACTATGAGTTATTATGATAGCTTCTGTTATT TCACCTAAATTCATAGAAGCTAATATATCAATATTTATGCTATGAAATATTTCTTAACCA **AGCTTTGAATATTTTATATTTTTTTTTTTTTAAATTTCAG<u>ATTCCAGATGACCTGAG</u>** GAAGAGACTAAATATAGAAATGCATGCCGTAGTCAGGATAACTCCAGTGGAAGTTACCCC TAAAATTCCAAGATCTCTAAAGTTACAACCTAGAGAGAATTTAGTGAGTTCAAATATATA TGTTACATCAAAATTCTTTTACACGTTTTGTAAGATTTCTAGTTGCTTTAGCTAAGTAAT TAATATTGTACAACCATCACCACTATCTATATCCAGAACTTTTCCATCACCCCAAAGAGA AACTTGGTACCCATTAAACAATAATTCCCCGTCCACTCCTTTCCCCAGTCCCTGGTAATC TCTAATGTATATTGTGTCTCTATGAATTTACTTATTCTAGATATTTCATATATAAGTAGA AGTATGCATTTGTCTTATGTATCTGACTTATTTCATTTAACATAATGTTTTCAAGGCTCA TCTGTGTTGTATGTATCAGAATGTTATTCCTTTTCATGGCTGAATACTATTCCATTGACT GCATATACCACATTTGTTTATCCATTCATCTGTTGATGGACACTTGGGTTGTTTCCACAT

TTTTGGCTGCTGAATAATGCTACAGTGAACATTGGTGTACAAGTATCTGTTTGAGTTC CTCTTTCAGCTCCTTTGGGATATACCTAGGAATTATGTTTAACTTTTTGAGAAGCTGAG AAATCTTTAATAAATGATAACACAAATACTTATATTTGCCAATGCAAATATGAATATTTT TGGCTTTTAAGAGATTGATCATTTTGCCACGTGGTTGTAATTAAAAAAATTGTCCCATG TTGTTTCAGTATTAATATTGTAGCCTAAAAGAGTGCTAGACTGTTTTACTTTTTACTCAG TTAATTCTTTGGATACTGGTAGAGTCAGGAAATGAGATATTGAACTTAAAGATCTTTGCA GGTGGGTCCAGTGGCTCACACCTGTAATCCTAGCACTTTGGGAAGCTGAGGTGGGAGGA TTGCTTGAGGCCAAGAGTTTGAGAATAGCCTGGGCAACATAGCAAGACCCCATCTCTACA AAAAATTAAAAAAAAATTAAGCCAGGCGTGGTAGCTCACGCCTGTTATCCCAACACTT CGGGAGGCTGAGATGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTGGAGACCAGCCTGGCCAACA TGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACCAAAATTATCGGGGCGTGGTGCTAATCCTGT AATCTCAGCTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAACCACTTGAACTGAGGAGGTGGAAGTT GCAGTGAGCCTAGATCTCACCACTGCACTCCAGCCTGGGTAACAGAGCGAGACTCTATTT ${\tt CAAAAAAAGTAAAAATTAGACACATGTGGTGGCACATGCCTGTAGTCCTAGCTA}$ CTCAGGAGGCTGACTGAAGTGGGAGGATCTCTTGAGCCCAGGAGTTCCACACTGCAGTGA AGATTATTAGGCCAGACGTGGTGGCTCATGCCAGTAATCCCAGCACTTTGGAAGGCCAAG GCAGGCGGATCACCTGAGGCCAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCC ATGTCTACCAAAAATACAAAAATTAGCTGCAATGTCTATAATCCCAGCTACTTGGGAGCC ACTGCACTCCAGCCTGGGCGATACAGCGAGATTCTGTCTCAAAGAAAAAGGAATTTGTTT TCCTGTCTTTATCGTAGAGGGAGGAAAGGGAGAATGGGTTGGAATGGTTATTGAGTGAG CCACATTATGGTAGATGTATCACTGGGCATAGAGAAAAGGAGCATTTAAAACTTTTCCGC CTAACAGATGTTTCTTCAGGCTACACTGCACTCATTGTGCTAACTGTAATGTCAAATCCC TTATTAGGAAGATCAGATGTTAAAATAAGGGTGTTAAAGTTAAGTTCAGATATGAGGATA ATTCATTACTATTCCTTTTTCTGGCAG<u>CCTAAAGACATAAGTGAAGAAGACATAAAAACT</u> <u>GTATTTTTTCATGGCTACAGCAGTCTACTACCACCATGCTTCCTTTGGTAATATCAGAG</u> $\underline{GAAGAATTTATTAAGCTGGAAACTAAAGATG}GTGAGTACATTTGTTATTTTGACTTTTTT$ TTCTATTTAAATAGTTGTACATTTTTAATTGTTCTTGCAACCTGTCATACCTGTGAACAG TATGTGAATAGTGAAATATAATTATGATAATTAAACAGTAGTTTTTATGTATTGAAAAAT ATCTTTGGCCGGGTGCAGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCCGAGGCA GGCGGATCACTTGAGGCCAGGAGTTCGAGAGCAGCCTGCCAACATGGCGCAACCCTATCT ATACAAAAAATACAAAAATTAGCCTGACATAGTGGTGTATGCCTGTAGTCCCAGCTACT TGGGAGGCTGAGGCAGAAGGATCACTTGAGCCCAGGAGGTCTGTGTTCCTGCCACTGCAC AAATAAATTTGACATTTAAAATCTTAAATTATTTCATCTCTGTTTCAGTACTAACTCTGC ATTTATTACTTTCTTTTTAATAGGACTGAAGGAATTTTCTCTGAGTATAGTTCATTCTTG <u>GGAAAAAGAAAAGATAAAAATATTTTTTTTTTGTGTCCAATTTGCTGCAGAAGACTAC</u> <u>AATACAAGTAATAGCATGTTATTGAATATTTAATAAAATACTATTTGTTACATATGATTG</u> ATAATAAAGTATGAAGTTCCTTGTAACACCTTGCATTGTGAAGTGTATTAAAAACCTGCT AAGAGTAAGGAATAACTTGATTTAAAATATTTTTATTCTGTAATCTCTTTAAATTATCTGT ACAAATTATTGACTTAACCTAAATTTAAAAATGAATGCCTTAGCACAATTAAGTTCCAAG AATAGAGTTGATCATGTTAACTGGTAAATGGATCATGATTTAAAATTCTTCTAGGATTGA AACAAATGAAAACGTAGTTTTAAGGGTTTGATTTTTTAAATTCCTATTTTTACATGCAAT TTTACTGCACAACCCATCTTATTTTGACAGTTCTTAAATTCGCAACTCTTCAGAAATATT TTTAAAAGACGGTGTCTCACTTTGTCGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGGCATGATCATGGCT CACTGCAGCCTCGACCTCCCAGGCTCAGGTGATTCTCCCACCTCAGCCTCCCAAGTAGCT GGGACCACAGGCGAATGCCATGATGCCTGGCTAATTTTTGTATGTTTTGTAGAGATAGGG TTTCACCATGTTGCCCAGAATTGTCTTGAACTCCTGGGTTCAAGCAGTTGTTCTGCCTTG CCCACCCAAAGTTGTGGGATTACAAGTGTGAGCCACTGCGCCCAGCTATTCTAGAAGTAT

TTTAAGAGTCATCTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCACCCAGGCTGGA GTGCAGTGGCACACTCTCGGCTCACTGCAACCTCCACCTCCTGGGTTCAAGTGATTCTCC TGCCTCAGCTTCCCTAGTAGCTAGGATTACAGGCGCATGCCACCATGCCCTGCTATTTTT TGTAGTTTTAGTAGAGACGAGATTTCACCATGTTGGCCAGGCTGCTCTTGAACTCCTGAC CTCAAGTGATCTGCCCTCCTCAGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTCTAAGTGTAAACCACCA CATAAAATTGAAGATACTCTAGTCATTTAGAATTTCATTGTTTTTGGAACTAGACATTGTT TCTTTATTTTTGAAATGTTATTGAAGGAATACCATTTGGAGAAGATACAAATGTAAGAAT TGTGAAAAGGATAATTGTGACACAAATCAAAATTATAGATAAAAATATACCTGTAAAATG TATTAAGGCAATAACATTCTTTCTGCTTGTTGACCATAAATATTTATATTCCCTGGATGG TGGTATAACAGAATCAGCAATTTAGTTTTCTGGGACCCGAGAAAAACATGCAAAAGACAT ${\tt ACTTTGAAATGTAAAACTGATTTTTCCTTGCAACTGTAG\underline{GTCCTTCTAGATCCTATGGTA}$ AAAGAAGAAAACAGTGAGGAAATTGACTTTATTCTTCCTTTTTTAAAGCTGAGCTCTTTG GGGTAAGAAGTTATGGCCAAACTAGCATGTTAGACATGTTTTTAACACTATATCTGGCAG AGTTTTCAATGTAAATATTAAAGTAGATGTTAATGTCAATAAGTGATCTTAATAATGCAT CAGTAGATATTTTTCAAGGATTGTCTCTATCTTCACGCCTAGCTTATAATTTGCCTTGT CCTTGTCTTCTGATAACAAGAAGTCTGAAGCTTATTAGAAATTTTACTTTGAGAATTG ATCGATGAGAAGAAGCAACTAGATATCACGTGGATCATATATGCTTGAATAAAACAATA ATTCTTAGAACAATAAATACATTTTAAAAGTTAAAGCCAAAAACATTAGTTGAATGTTT AAAAATATTTCAAATTAAGTTATTCCTTCACTGTCTTGTATTACTGTAATAATTTGGATT ATTTGTGTTTTTCTCAACTTTTAAAACAAATATTTAAAAAAATTCCTCTTTTGATTAAGTA GGGCTAGATAAAATATAAAAAATATTTTTTAAACTCCTCTTAATTTCCATATTTCTTATA TAATATGAGAATCTCTTATAAACACTACCTCTTAGAAGTCTCCACAGAAGCTTTGGTAGA TGTAGTAGGGATTTGATTTCTTAGAATGGTATAATCTGTAAATGTTTTAGTAAAAGG ATTAAACGATAAAGTCAAAATGTTTATAGCACAGTGTTTATTAATATAAAATAAAATCTC TTTTTTTTTTTGAGATGGACTCTCACTTTGTCACTCAGGCTGGAGTGCAGTGTTGCAA TCTCAGCTCATTGCAACCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCAATCCTTCCGCATCAGCCTCCT CCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGTGCCCAGCATAAAGTAAAATCTCTTCA GACTCTCATGTGATCATGTAAAGTGGCAGGCAGTCACAGTCAAGAAGTAGTTTAAAGTTC ATGTTTGTAAAATATAATCTACAGATTGATACTGGATTTCATAGGTAATGTTTAAGAGAA AATAAGTTTTTAGTTATCCTCAGTACTTCAAAAGCACCCATTTATGATTATGTTGATTAC TAAACTAAATCATTTGGGGGCTAGAGGTGTTTTTTTTATGTGTTAAGATTCCTTAAGGAGT TCTATTAGGGCAAAACTTTTAGTAACTGCATATTTTAAAAGTAATAAAACTAATTTTAAA AGCTTGGAGGCTGGCCGCTGGCTCACACCTGTAATTCCAGCACTTTGGGAGGCCAAGG CGGGTGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTTGAGACGAGCCTGAGCAACATGGTGAAACCTTG TCTCTACTAAAAATACAGAAATTAGCCAGGTGTGGTGGTGGCACCTGTAATCCCAGCTA CTCGGGAGGCTAAGGCAGGAGATTGCTCGAACTTGGGAGGCAGAGGTTGCAGTGAGCCG AAAAAAAAGCTTGAAGTCAGATTCGACATTAATCAGTATCTTTCTCTCAAGTAGGGG ACAATTTCTAAGATTTTAGTCTTTTAAAATTTATTAACTAGTCTGAGCATGGTGGCTTGT GTCTATAATCCCAGCACTTTGTGGGGCCGAGGCAGATGGATCACTTGAGCCCAGGAGTTG CCCAATCAGCTGGGTGTGGTGTTACACTCCTGAAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGC AGGAGGATCACCTTTGCCAGGGCGTTTGAGGCTGCAGGGAGCTGGGTTCACACCACTGCG TAAATTAATTAACTACACTGGGAAGGCAAAATTCAGCATTTTTTTATAGCTAAATTTTAT CCTGCTTCAGTCTTTTATCATGTAACTATGTATATTTTTTACAG<u>AGGAGTGAATTCCTTA</u> <u>GGCGTATCCTCCTTGGAGCACATCACTCACAGCCTCCTGGGACGCCCTTTGTCTCGGCAG</u>

<u>CTGATGTCTCTTGTTGCAGGACTTAGGAATGGAGCTCTTTTACTCACAGGAGGAAAGGTA</u> GGGTTTTGACCATCTATTATATAGGGTGGGTTTTTGACCATCTATTATATAGGGTTTATAC GACATATGGAAAGCATTCATTTATTCACTAATATTTCTGTGTGTCTGCTTTTAGGTGTTG GGGGAGTGATGACGAATAAGACTGATGTTCTCCATGCCCTTTTTCTGTGTCAGTTGATAC AATTATATGGTTTTTTTTTTTTAGGCTATTAGGTGTTGATAGGGTTGAGTAACTTACAAA TGTTGAACCAGCCTTGCATACCTGTGATAAATACCACGTAGTTGTGGTGTATCATTCTTT CTACATTGCTGAGTTTTATCTGCTAATGTTCTGTTGAGCTTTTGTCCATTTAAGTTTGAA AGTGATTAGTTTGCAGTTTTCTGTTTTTGTGTTGTCTTGTCTGGTTTTTGCTATCCGTGT AGAGGTTGTATAAAATTGAGGCTGAATCTTGGTGGTTGCCACAATGACAGGAACTATTTC TGTGACTGAATATATTGGGAATTCCTATAAAGCAATTATTTTCTAG<u>GGAAGTGGAAAATC</u> AACTTTAGCCAAAGCAATCTGTAAAGAAGCATTTGACAAACTGGATGCCCATGTGGAGAG <u>AGTTGACTGTAAAGCTTTACGAG</u>GTATGAGTATGGTAACACTCTATATAAATCCCTTTTT TAGTCTTTAACTTTTCTGTTTATCATTTAGTCATTAAAATTTCTTTGGCTTTCTAATGTT AACTTTTTGTAGACTACATTTCTGGAAGTGCTCACTGACACCACTCTGAAAAATTAGTAC TTAGAATATCTCTAATTGGTATAAATGATCTCTGAATTGCTATGGAAAACTGGGAGAAT GGTTGCTTCAGGGGAGAAAGTAGGAGGCTGTGGACAGCAATGAGGAGAATTACAGTTC ACCATATAACACTTTTGTACTTTTAAAGTCCTTAACATTTACATTATTATCTATTCAATT AAAAATATTGGGAAGATTTTACTTTGAACAGTTAATTTTTCCCCCATGGGTACCGCTGT CATATAGTTCCAACTAATCATGAACTTGTGTATTTCCTGTTCTTTGTAAATTTAAACTTT GTAACTCACCAGGAAGTTTGAAGCCAAATTTGTGTTTCAAATATAGCAACTCCAGGATCT CTAGGCAGATGCATTTGCATTTGATTTTAAATGAATCTTGATCCCTTACTCTCACTTATG TTTTCCCACATCCTACTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTAAGCCATCTAAAATTCTCAATGGGATG AAACTGGGTATAAATGAATACATGCATACAGGAATTATAGTAGCATATTCCTTTTCTTTT TTCTTTTTTTTTTTTTTGAGACAGAGTCTTGCTCTGTAGCCCAGGCTGGAGTGCAGTGG TGCGATCTCGGCTCACTATAGCCTCCACCTCCCAGGTTCAAGCAATTCTCGTGCCTCAAC CTCCCGAGTAATTGGGACTACAGGTGCATGCCACACCTGGCTAATTTTTGTATTTTT TAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGATCTCAAACTCCTGACCTCAAAGT GATCTGCCTGCCTTGGTTTCCCAAAGTGCTGGGATTACTAGCATAAGCCACTGCACCTGG CCTCCTTTTCTGAGTTTTATAAAATTTGATACTTTACTGCACGCTTTGAGACTGTATTAA TTGAACCATGTTGATGAACAAGTTTTTGTGATGGGTATATTAATAAAATATAGATCAAAT TTTTATAGTTAAATCAATATCGAGCTTTTCTAGTGCTTTCAAAAGGACAACCTGAATTTT CCCAGCACTGAAATGATACTGAAACCATTTCATATCTTCTGTATTAAGGAAAAAGGCTTG <u>AAAACATACAAAAAACCCTAGAGGTGGCTTTCTCAGAGGCAGTGTGGATGCAGCCATCTG</u> <u>ACAGTCCTGATGCGGTGCAGAGCCAGCGGCTTGCTCATG</u>GTAAATGCATCCACCACTGGC TTAAGGTCTTGTTCTTTTGTCAGTCAGCATTTTTAGTCTTAACAATAAATCTACTCTCTT CAGAGAATAATATGTGTTATGTTAAGTGTTGTGTTTTGAGGCCCCTGATGGCATTCTAC AGTTGTCCTATAGACTGTAATAGCAAAATTGGTAGAGTAAAAACAGTGTGAAAATTCTGC ATTTACTCTTTTGTTCATTTGACAAATATTTGTCAAATGCTTGTGCACAGTCTGTATTCT CAAATTCTAGGAGAAAAAGAAGGGTGAACAGTATTAGCGCAGAACGATACTAATAATGAT GGCTACTGTGTATGAGTAGCCAGCCCTTTCTTGGCTTTCTTGGATTGCTTTGTATTCTAC **ATGAAGATATTCCCTGGGCTTTACAGGTCAATAAATGGAAATTCAGAGAGATTAATTTGA** CCAGGGTGACCAACAAGGAGATGACAGCATACACTATGCGAGAAGTATACACAGAGTAGT GTAGGAGCATATAACCTAAACTGGGGGTGAGGTGGGATAAGGAGTTATCAGGGAAGGCTT TTTGGAGGAGTTGACAACTGAGCCGAGTTTTGATGGAAGAGTAGAAATTAGCATGAACCA ATTTCATGCTAATAAAGAAGCAAAGGAAGCGTGGTCTACAGGCAAAAGCACAGAGGTACA GGAAGTAATGATATGTTGGGGAATACCCTGTTGACTGGAGCTTAGAGTGCAAGGAGGAGGA

GTGCTAGGGAGGTTGGAGGGTTTGGCAGCATTGACTTGCTTCAAGGTTCTTAAGA GCTGAAATAGATATAAAATGCAACTAAGAGTGGCTTGGATTATTATTACCTAGTGTGTTA ATCTCAAATTTTGAAATCTATAGCATCTATAGGACTGGTGTTACTAATCTTACACTCGAT CTGTTACTGTTCTTATACTAGATCTATTAGTCCAGTGTTTAAGGGAGTGGTGCAGATTTC TAGGTCAGGACAGGACTCAGATGTACATTATTAATGCCTATTTCAGTTCTGACCTTCTCA TATGAAACCTTATAAGACCTGGGGTAGGAAGAGATTGTTCTGGAAGTCATAGGAATATGA ACTGTATTTTGTTTAACAAACAATACAGTATGGAAATTTATCACCCTTCCAGAATATTTA TTTCAGAGACAAATTTTTATCATTCGTTCATTTATTTCATAAGATCCACGAGTAGGGAAC CTCACTAGACATTGCTCTGAGTATATGGTCTGAGTTTGCAGTACCTCTTGTGTCTCCATT AGATTTATTAGGTCCTCAATAGATAAATCAGGGAATAACTAGATGGATTCATTTTTTAAA GACATGAAAGAGCGATACCATACATACTGCACCTTAAAGGTCAACCTTAGAGTATCATTA TTTTTAATGAATGTATAATTTTTAAATTTCATGTTTACTTTTCCTAAGCTTTTGCACTAT ${\tt ATTGCTTAATTCCAG} \underline{{\tt CTTTGAATGATATGATAAAAGAGTTTATCTCCATGGGAAGTTTGG}$ <u>TTGCACTGATTGCCACAAGTCAGTCTCAGCAATCTCTACATCCTTTACTTGTTTCTGCTC</u> <u>AAGGAGTTCACATATTTCAGTGCGTCCAACACATTCAGCCTCCTAATCAG</u>GTAATACACT ACTTGTAAGGATTATTGAATTATGTCCCTTTTATAGAAATTATTTTCAATTTTATTAGT AATTCGTGGCTTTAAATTTATGCTTCTCTTAATGATTTTAAGGATATGTAAGTCAACATT TGGTGCATATTGTGCTAGAGGCATAAATTATAATTTATAGCCACCTGAAATGTTAGTATG ATAATGGCACTTAGTCCCCTTTGGGAACTCATGAGGGTTTTAGTGGTAGTGAGCTGAAAG AAATATGTTCCAGGACTGGCAAACATATTCTAAAATTCTTAAAATTTTCACCTAGCATCT ACCCTAAATATTCAGACCCTGTGCTAGTTAACTGCTATTGAAGAACAAAGGTATTATATC TATTATTAAGGATAATAGAATGGTATTTGAGATATTGGTCATTGAATATGATTTTT GAGAAATAAGTTTTATAGGAACCAAAAAAAAATTCTTAAAGGAACCATATATTACTAAAA ATGCTTCTTATTGGAGAAAGAAATGACAATCATTTATTAATGTGATTTTTCACAACTTT ATTAAGATATAATTTAAGTACAACAAACTCACATAAAGTGTACAATTTGATCAGTTTTAA AGAAGTCTCCTAGCCCTTTTACTACCCATTCCTCCCCTGCTCCATCCCCAGACAACTACC AATTTGCTTTCTGTCACTATAGATTTGTCAACCTGATTTTCTCCAAATATACATTCAAAA <u>TGTGAAATTCTGTGTAATGTAATAAAAAATAAATTGGACTGTGATATAAACAAGTTCACC</u> <u>GATCTTGACCTGCAGCATGTAGCTAAAGAAACTGGCGGGTTTGTGGCTAGAGATTTTACA</u> <u>GTACTTGTGGATCGAGCCATACATTCTCGACTCTCGTCAGAGTATATCCACCAGAGAA</u> TTGTAGTAAGACAAGAATTAAATATTCCATTGTAGTATTTGAATAAGCAGTTATTTGA GTAGAAAATTAGTGTTTCCAGCTAAGATGATGGCATATTTTGAAAATTCATATAGTGAAT ATAACTAGTAAAAGAAGTTTTGTTTATTTTTAAACAGAATTAGTTTTAACAACATTGGAC TTCCAAAAGGCTCTCCGCGGATTTCTTCCTGCGTCTTTGCGAAGTGTCAACCTGCATAAA <u>CCTAGAGACCTGGGTTGGGACAAGATTGGTGGGTTACATGAAGTTAGGCAGATACTCATG</u> ${\tt CAGAAGAACCACTGTATTATTGGCTTTATGTGTCAGCTTGCCCAATCTCCGTGT}$ GAGTCAACAAGTGTTTACTGAGTTACCAAATAAATGTCTTAACACTATTTTAGGTACTTT AACAAATTTTAATTTAATTAATTTATTTATTAGAATTGAGACCTCACTCTGTCATCT AGGCTGGAGTACACTCACAGCTCACTGCAACCTCAAACTCCTGGGCTCAAGCAATCCTCC TGCCTCAGCCTCCCCAGTAGCTAGAACTACAGGCATGAACCACCATGCCCGGCCAACTCT TGATGCAGTCTTTGATGATAAGAAACTTATAATGGAAAGCTGAGGTGATAGTTACAGTAA ATACATTTTGATGTATAATTCTGTTTGCTTTAATCATTCAAATTGTAGTAAAGCAAGATG AACTGTCTGCTGGGATTTGAGCAGAAATGGATAGGAATAAACTAGGAGGTAGAAGAGTTA ${\tt TCAAGGTTCACAGGACTGATGGGTGAAGCTAGATTTCCAGACCCGGGATGTCAGTCCTTG}$ AAAAGCAGACTTGGCAGGCATAGACGAGGCAGATAGCAGGATAAAGGAGACAAATGTAGA

TTGTTCTTCAGAAGATCAGATGGTAGAGTCTAGGAGGTAGTGTGTTTTAATCAGAGATCT GGGTTAAGGAGCCTGCTGCATGGCAACTCCTGGGAACAGTGGCCACTGGGGCCTGGGACA TGTTGATTGCAGCCCAGGACTGTTAAAACCAGTGTGAGAGAACATGGGTATGGAAGTACT AGCTAGCAGGATCATGACCCCGATGCTGGGATGGGGCATCAAGCATTAGTACATGGAGAT TCAGTACATCCAGATGCAGTACATGGAGACTATATGCGTAACTGCTGACTTTGGGCTTCT TTCAGATTGGAGCAGAGGTAGAGGTGAGTGGGAATATTCTCAATAGAGGGAACTAAATAG GCATACCTAATAAAGGAGACCAGGATATTGCAGACAGTAGCCTCATGTTTGGCTCACCTG TTCAAAAGTTCTCTTGTTCTTGAGCAGTGGTGCCTTAAAAGGTAACTTGAGAAGCAGTC AAATGTACACAGCTCTCATAACTTGCCCCATGAAGCATATCCATGAAAGGCACTATACTT GTTAAAAGATTGGTTTGTACTTTTTAAATGTAGTACTTTTAATAAAACAGGAAAAATAGA AGTTCTGATGCAGTTATATGCATTTTATATAGAATGTGTTCTTAATTGGAAAAAATTTGT ${\tt CGTAGTTCCTTTGAGTTCATTTACAGTTTTTAGTAGGAATTGTATTTTCTACTGTTGTAC}$ TTTGTTTCTCAG<u>TATCCAGAATTATTTGCAAACTTGCCCATACGACAAAGAACAGGAATA</u> <u>CTGTTGTATGGTCCGCCTGGAACAGGAAAAACCTTACTAGCTGGGGTAATTGCACGAGAG</u> <u>AGTAGAATGAATTTTATAAGTGTCAAG</u>GTATGTTGTCTACTTATCTTCTTTTTTTTTA GGTAAAATTAACATAAATGCAGTTAGCCATTTCAAAGTGTAAATTCACTGGCATTTAGTG CATTCACAATGCTATGCAACCACCACCTCTCTCTAATTTCAAAACTTTTTCATTCCACTC CTCCTCTTGCTTATCCCCTGGCAACCATTCATCTGCTTTTTGTCTCTATGGATTTGCCTT TTCTGTATATTCATATAAAACAAATCATGCAATATGTGACCTTTTTTGTCTGGCTTCTT TCACTTATGTAATGTTTCATGGTTCATCCAGGTAGTAGCATGTATCAGTACTTCATTCC TTTGCATGACTGAATAATGTTACCATACTTTGTTTATCCACTTATCAGTGGTGAACATTT GAATTGTTTCTACCTTTTGACTATTATGAATAATGTTGCTGTAAATATTCATGCACAAAT TTCTCCACGGATATGTTTTCATTTCTCTTGGGTATAAACTGAGGAGTAGAATTCTTGGGT ${\tt CTTAGGGTAATTCTCTAACTTTTCAAAGAACCACCAAACTGTCTTTCACACCAACTGCAC}$ CATTCCCACTAGCAGTGTGGGGGGTTCCTGATTCTCCACATCTTTACCAACACCATTATG TTTCTCAATTGTGGGCTAGTCTCACATTTGGAAAGCTAGTGGGAGCAGCGATCCATCTAT TAAAAGTTGTATGAAATTGAGTAATGAGCCACCTCTCTTTTTATGTTCT TGCTTAAGGCAATCTTCATGCATTGTGAACAGAATTATACATAAATGCTCAGATAAAAGG GCAAACCATTCTTAAAGGGAGTAGACAACTAGAGGCAGGAGACCATACTGAGGCAGGAAG CTGGGGTTTTTATGGTTCTGTTACTTTTGACTATATCTCACCATTGCTTTTGTCAAAGTG AGACTAGGTCTAAGTTTTTTCAGGTATAAGGTGAGTGTGGTAATTAAGGGGCATGCTAG ${\tt CAGATCATTTTGGGTAATGCTTCACAGTCCACCACTGGTGTGTCATTGTGGTCGCAGATC}$ ${\tt CAGTATCTTAGCTGTGTAATTTCAGACATCAGCAATATTAGTTTAACAAAGGGCAATTAG}$ ATTCCAAGACAAAGGAATCGTGTATTATTCTAGCCTTATTCAAACTTGATTTATAAATCA CTCTATTGGCCAGGCTGGAGTGTAGTGATGCAATCTTGGCTTACTGCAACCTCTGCCTCC TGGGTTCAAGCTATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCTAATTTT TGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTGAACTCCTGAC CTCGAGTGATCTGCCCGCCTTGGCCTCCCAAAGTTCTGGGATTACAGACGTGAGCTACCG TGCCCAGCTCAGTTTAGTAATGTATAACTGGGTTTTACCCAGTTGTAAATTACTCTTTTG TCGTGTTTTTTGAGAACTGGCAATGACGGAGAAACTAAAAGTGCCAGGCTGTTGCCTTG TTGTGTTACCAGGCTAGAGTGGAGTGGCATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCTGCCTCCT GGGTTCAAGTGATTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGATTACAGGCGCCTGCCACC GCACCCGGTGAATTTTTGTATTTTTAGTAGAGACGGGATTTTACCATGTTGGCCAGGCTG GCCTCGACCTCCTGACCTCATGATCCACCAGCTTCGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACA GGCGAGAACCACCGTGCCCGGTCTTGCCTTAGTTATTTCTTGTTCCCTCCTCTAGTCCTA TAGTTCTCTGACTGTATTGAGGAAATGTAATTAATATTATTATGTTAATAGATATTTAT

FIGURE 14.10

GTGGTTGAATATTAGAAATTCCTTATTTTGGTCACATATCCTGATCAGTAGTTGGTCTTC TGGAGATAGTGATTTTCACTAGAGATGACTTTAGGACCTATTCAGGTTTTTTTAAGAT CTTTTCCCACATGTTCTAAAAATGATATTCTTTAACTCCTATGAAAATACATTGTTTC AGTAATTGAAGATGCTGATTAAAGTCATATCTCTACACATTTTTTAAAATTTGAGATAGA TGGGACTTTGTCCCTTCTTACACCATTCACTTATTCACTTGGAAAAACTATTATCCAATA CTTATGTGGCAGACACTGTTTCTGGCACAAGGGATTCAGCAGTGAACAAAACTGCCTTTT TGGAGTTTACATTCTACTAGTGGAAAGCGACAACAAGCAGATAGACACATTCAGTATATA ATTCACTGTCAGATGGTGGTGGTAAGTCCTATGTAGGAAGAAAGCAGGGTAAGGAGGCT TGGAGTAACTGGAGTGAGTCATAGATGGACTTGTCAGGAAAGGGTTTCTGAAGAGGTGGT ATTTGGGCAGAGATCTAAATAAAATGAAGCAACAAGCCATGAGAATATCCGGGGGAAAAT AATTTTAAAAATGTATAAAAGACATCCATTTAATCATATTAAAGATTTCCATGATTCATT TAGACTTAGTCAGAAACCAAATTTATATTTTCTTTTTAAATAATTTTTATCTCAACTCTTA TTTTACCCAATAGGGGCCAGAGTTACTCAGCAAATACATTGGAGCAAGTGAACAAGCTGT TCGGGATATTTTTATTAGGTTGGTAGCCTATGAATGTTTTTAAAGTAACTGACTCTGTTA TTATTTATCAATCAGTGCTTTTTTTGGTCTTGTTTTTTGAAGAACTGATATTTGAAACCT GTGGTTTATGTGAATTATTAATAAGCTAGAGGACGTGGATTCTCTATTTCATCAAATAAT ACAAAACATTTTAGATATTAAATTTTGGAAATTATTTGGTTTTGTTTTACAATAGAAATA CTCCTCAAAGTGGAATCGAAGTGGTTATTCAAAGAAATCTCAGAGTAGATTCTTATATGA AGCAAATAATTGCCCCTAATTTATCTCTAAATTTTGTAAGTTCTAAATTCTTTTTTCCCC CAGTTTCTAATTTATCTCTTATAAGTCAAGAGTCCATCTGGCCAATTTAATTTCAGTGAG TGTAACTATTTTGCATATATTAAAAAACTGTATATGAATACAGAAGATGGTATTTAAGGA TGAAAATAATTATTCAAATGTGATAGCATTATGGGGAGTTTTAAAATAAAAGTTACTGTT TTATTCTTCCAAAAATTTTATTATAAAGTATACAGTTAAGAGAATATACATAAAATACAT ATGCAGCTTAAGGAAGAATAATAAAATGAATACTTCATGTATTCACCACCGAGTTTACCA GGAAAAAGCATAAACAAAATAAACCTCTTCCACGTAATTCCTGGGTTAAAGAGAAGTTAT AGTGGAAAATATTTGGGAGCAAACGATAATGAAAATACTATCCATTAAAATTGTTAGATG AGAAGTTAACCACTTATGTATCTCATGAAATTAGGAAAATTATAGATATAAACTAA AAAATATGTTAAAAGGGAAATAATAAAGATAAGAATGAAGTTTAATGAAACACAAAACAG AGAAGCTCACAAAGCCAAGATTTATTTTTTGAACACCGAGTACAATTGACAAATCTCTAA CAAGTTTGATTAAGAAAAAGAAAGCATGAATAAACAATTTTAGGGATAAAAAGGGAAAC ATCGCTAAAGATATCCCAGAAATGTAAAAGATAATAAGGGAATATTATGAAAATATTCAT GCCAATACATTTGAAAACTTAGGTGACATAGACAAAAACAAAATTGACCAAAATTGAGCA AAAAAGAAACAAAATCTGAGTAGTCCTGTAACTTAGTAAAAATTGAGTTAGAAAAGTTAA AGAAGTCTTTACACAAATCAAACATCAGACTCAGTTTTCTAGGAGAGTTTTGCCAAACAT TCAAGTAGCAGATAATTCTGGTCTATTTTTGGCCCCAGAAGATATATTTTACTTGCCATG CATTTAATGAGATAGCTGTTGATTTTTTTCAATCACCGTGACAGGTGTTTTATATTAGGT GTTATTCGCCAGACATCTAGTCCACCTGTTGCCAGATATGGAATTAATATTCACTTATTT TGAATTAAAATTTGTTAATAAATTAATAAAACAAAGTCAAAGTTCAAATTATTAAAAAAAG TAAAAGAAATAAAATATTTTATAGAGAGCCCTTACAAAACAGTACCAACATAATGAGC GCCAATAAGTATATATAATATAAAAATGGTTACTTGTAATAGGAATCAAAAGTGTTTGA CTTATTGACTAAGAGTCAGTTTTTGTTTTGATCCCTGTTAGTCTATCCAGAAGGCATGGG TCTTAATAAACACCTTGACCTCAACAGTTTACTGAATACAAGGGTAATTTCATATGCCTT TTATATGTATTTATATGTAATTACATACAACTTGCCTTCTTTAAGGGTTTGTTGTAAAAA GAAATCACTTTGCCAACTATGAAGCCTGATTCAAATATGAAATGTTGTTTTTTCCCA GAGCACAGGCTGCAAAGCCCTGCATTCTTTTCTTTGATGAATTTGAATCCATTGCTCCTC

<u>GGCGGGGTCATGATAATACAGGAGTTACAGACCGAGTAGTTAACCAGTTGCTGACTCAGT</u> TGGATGGAGTAGAAGGCTTACAGGGTAATAATTATAAATACAGAAATAGAATGTTATAAC $\mathtt{AAAATGTCATCATGTCATCAGATTTTGGTAAAAAAATGTTCTTTTTTCCTCTAG\underline{GTGTTT}$ ATGTATTGGCTGCTACTAGTCGCCCTGACTTGATTGACCCTGCCTTGCTTAGGCCTGGTC <u>GACTAGATAAATGTGTATACTGTCCTCCTCCTGATCAG</u>GTGACAATTTCATATTTAGAGT CCAAAACCCAACAATGCTACACTCTTTCCTTGTGAGCTTTACTTCTGCCAGGTAATGGC AATTGTCCTTAGAAGACCAGCTTTCTTAGGGAAAAGCTTTAGCCACTGTTTGCTCAAAGC ATAAAAAGATTCTGAATTAGATGCAAAGCCTTTTTTTTGGCCCAGTGCAAGTCTGAAAACT TTGTAATCCTTCTGTGTTGGCTGATTGGGGAAAAAAAATGCAAGAAACCTAATGTATTA ACTCTGATACAGAATCAAGCATGTGAATCGTAAGCATGTAAGCAGGTTTCATAGAGATAA TTTTTCAACTCTTGTCCTGTGTTGTTCCAACTCTTATTCTCCAATTTAGAAGCAAA CAAATAAATGAATGAAAGAACAGATAGACAAATGAATAGTCAAAGGTATAAAGTATCTGT ATATATGTTACATGTAGCTATTATTTAAATTATTTAGATTTTCCTTTTGAAATACCTTCT TGGCACACTTGCCTAAATCTAGAAAATAAGCACTGTGTGAATAAGAAATTATTTACACTG AATATTTTGTAGGTTTTTGGGTTTTTTTTTCAGACAAGGTCTCACTTTGTCACCCAGG CTGGAGTACACTGGATCACAACTCACTGCAGCCTCTATGGCCCAGGCTCAAGCAAT CTCCCACCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACCACAGGCACACGCTACCATGCCCAGATA ACTCCAGGGCTCAAGTGATCCTCCCACCTCAACCTCCCAAAGTGTTGGGATTACAGGCGT TTCTGTTGGGGAAAAAATTCCAAGGAAGATAAATAGTAGGCTGTTGGTACATTTCTCAAC TTACTTATAAAGCTTTTTAGATATATAAGGTTAATTTATGAAGAAAATCATAAGATACAC GGTGTCACGTCTTGAAATTTTAAATGTCCTCAGTGACTCTCTACCTCTGGCAGATGATGT TGACCTTCAGCATGTAGCATCAGTAACTGACTCCTTTACTGGAGCTGATCTGAAAGCTTT <u>ACTTTACAATGCCCAATTGGAGGCCTTACATGGAATGCTGCTCTCGAGTGGACTCCAGGC</u> **AAGTTATATGAGGAAGTTGTTATGACATTTTATGAGTGATAAAAGAAGTACAATGTCAAA** ATTTCCACCTTAAAAAATGCTATTTTTTAAACAACTTTGGTAAAACTGTATAGAAACATA AATTTACCTTTAGTTGAATGTTCCATAGTTGGAATATGGGTTTTGCAGAGAATTTATAAT TATGAAGTTTGATGTCTGTTTCTTTAACATTACCTTAATATTGGCAAAAACATGTTGGTG TAGAGTTTTTTGTTTGTTTGTACTTTAACTTTTAAAAAAATAATCAGTTAAAGTTGTTGTT TTGAAGCTCACATTGTTCCAATCTGGCCAATAGGAGCCCCTTTTGTATGGCTCCTGTATC TTTATGACATGTCCTCATCATTCTTGAATCACTTCCTCACTTCCAGATACAGTAAGTTAT TCTTGGCCAGGTGCAGTGGTTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGCAGGCCAAGGCAGG AGGATCATTTGGGCCTAGTTTGAGACCAAATCATGGTTGCACAAACTGTACCCACTATGG ACAACAGAGTGGGATCTTGTCTCTGTGAAAAATTTAAAAATTAGCTGGGCATGGTGGCAC ATACCTGTAGTCCTAGCTTCTTGGGAGAGGCTGTGGCAGGAGGATCGCTTGAGTAAATCC AGGATGCAGTGAGCCATGCTTGTGCCACTGCACTCCAGCATGGATGACAGAATGAGACCC TGCCCCCAAAAAAGAAAATATTCTTGGTTTATCTTGTACTTTCTGTATCCCAGCCCTAG CATCAGCCTTTTCTCTAAAGACAGTATTATGATTTTAAATATTTACAGTAGATATTTGAAC ACCACATTTGTTTGGAATGTCTACAGAACCTACAGTTTCTAAATCAGAAACTCCCTAGGT TTTTGCTATTTTGGCAAGCCATTGAAGTTCTTCCCTCTCCCTTTACTACCAGAAAGGTGT GTATTTGTAGAGCTCTCTATAATGAGAAAGCACTCTATAACATGGTTGATTCATCATTTT GGAGTAGAAAGTATGAATGGAAAGTCAGAGACATAAAAATAAAGCCCAGAGGTCTGAGT CTTAGCTTCATTACAGACTTTCTTGGGGGATGGTTGGTAAATTATCTACACATTCTATCT TGTCTTTATAATTTTAATAGTTAAATTTTTACCATGTGCCTCAAAACCGTTAGAGAATTA GTTATTATTTCTGAGACTAAAATTGTTTACATCTTTAAACTGGTTGTCCTTTTGTG ${\tt TATTTTAG} \underline{{\sf GATGGAAGTTCCAGCTCTGATAGTGACCTAAGTCTGTCTTCAATGGTCTTTC}$ TTAACCATAGCAGTGGCTCTGACGATTCAGCTGGAGATGGAGAATGTGGCTTAGATCAGT CCCTTGTTTCTTTAGAGATGTCCGAGATCCTTCCAGATGAATCAAAATTCAATATGTACC

<u>GGCTCTACTTTGGAAGCTCTTATGAATCAGAACTTGGAAATGGAACCTCTTCTGATTTG</u>G TATCTTGTGCAGTCATCATTATACAGTTCTGAAATATAAAGCTATATGTTGGTGTAAAGT AAAATAGTCTTGTTTCTTGCTTACACTAATTGGTAATTTGCATTCCTTGTTAAGATTTTC AAGACAGGGCTGGGAGCAAGGAACCAAAGTAGCGCGTGGTTGTGATTACCTTTGGTTTCT TTGAGGTTTCTCTTACCTAGTGGCTTTAAAACATCTTTAGGAGCAGTTCCATTTTATAGT AAACTTAAATTCTGTTATCATGAACAGTTGAGGATAATGAATAATTTGATACAATAATGT AAGAAATTCCTGAAAACAAAGTGTTATCTGTGATACTTTTGCTGCATAGTAAGCACAATG AAGTGTACTGATAATGTTTCAACAGGAAAGTGTTTTGATTAAATGTGGGCAGTATCACTG TTCTACTAGCATTCAACATCTCTTCTAAAAATTAATAGTGGTTCACTGTAATTTTATTGG TACATGTAACATCTGTACATGTTTTGGTTATCTATATGTTTCCTGGTTTTTTGTACATT CAGACTAGAGTGCAGTGGCACAATTATGGCTCACTGCAGCCTTGACCTCCTGGGCTTAGG TGATTCTTCCACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACTACAGGCACATGCCCA GCTAATTTTGTATGTTTTGTAGAGACGAGGTTTCACCATATTGCCCAGGCTGGTCTCAA ACTCCTGGGCTCAAGCTATCTGCGTGCCTTGACCTCCCAAAGTGCTAGGATTACAGGTGT GAGCCACTATGCCTAGCCTAACTCAGACTTTAAAAATATAAAAGCAATTCATTTTTATTC CCAAGAACAGTAAGGTGGTGTTTAATTTTAGTCTTTAATTCTGTTTTTAATTTATTCTA TTTAGAAATGTCCCAGAAACTTAGTATAACTTTACTTTCTGAAAATGAAGAAACCTGTCC ${\tt TTGGGCATTAGTGTGTTGGATTTAAGCAACAAAGTTAAAAAAACCTACCCTGTGTTATGG}$ CAATTTTCACTTGATGGTGGTTCTATAACACAGGTATCAGTGAACCTTTATAAAAGATGA ACAACTTTTCAGCTTGCTTAATTTCAGTTAATTAACATGTATACTTATCTATGTTAATGT TTTATTGCTTAAAATGTTTAATTTTTATATTTGGTAAACAGATAGTTTTTTCTCCCCCC ${\tt TCTTCCTTCCATCTTTCATTACTACAATTTACCATGCAG} \underline{{\tt AGCTCACAATGTCTCTGCA}}$ <u>CCAAGCTCCATGACTCAGGATTTGCCTGGAGTTCCTGGGAAAGACCAGTTGTTTTCACAG</u> <u>CCTCCAGTGTTAAGGACAGCTTCACAAGAGGGGTTGCCAAGAACTTACACAAGAACAAAGA</u> <u>GATCAACTGAGGCAGATATCAGTATTATCAAAGGCAGATACCGGAGCCAAAGTGGA</u>GTA TGGCTTTTTCCCCCTCATTATAATTGTTAAAACTTCTTAAAAATTGTTTCACCCTTTTGA TATATATTCTTTGACTTATAAACGAGCTATATTTATAAACAAGGGACCAGAACACATTA ACTCAGTCATGGTTATGTGCTTCCTTGCTTTCAATGTTTCATTATCTTATAAGGAAGAGA ACGTATGGTCTCTTGAAAAAACTGACAATAAGAAGTAACAACTGGACTACCACATTTTTT <u>CACTTGGTCACACAAGACCATCCATTAGTGAAGATGACTGGAAGAATTTTGCTGAGCTGT</u> AAGTAACAGATTCTGTTTTGGAAGTACAGCTACTATTACAAGTGACATAGTATTACACTT AAACCTTTAAAGTTCGTGTTTAAAATAAAATATTTTGAATATTTAAAAGCTAATTCAAA AAATATGTGTCGTAGCTATGCATTAAAAAACCCCAAAATGTCAGAAGTACAGAAGTCAAA ATTGAGTTTCATTAACCAGTTCATTTGATTATATTTGAATTATTCATAATGGACTCATT TAATTTTAGTAACTTTGGGCTGGGTGCTGTGGCTCATGCCTGTAATCCCAGCTCTTTGGG AGGCCAAGGCAGGTGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGGCAAGCCTAACCAACACGGG GAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCATGTGCCTGTAG TCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGACAGGAGAATTGCTTGAACCCAGGAGGTGGAGGTTGC AGTGAGCCGAGATTGCACCACTGCACTCCATCCAGCCTGGGCCACAGAGCGAGACTGTGT CTCAAAAAAAAAAAAAATTTAGTAACTTCGAAGAAATAAGAAGGAAAATTAAAAGT TGAAAGTGATTCTAATGTATAGTTTATAAAATTTTGTTATAAAAATACCTGTTTTGCCTT CAAAATAATTTATAATATTTTATTGACCTCAAGAACATTTAAATACATTCAGATTTA TTCATTTGTGGACCACATTTGTTATACATTGGATTTAAAGGATCCTTGCAATTGAGTTTA TGGCCACCTATGCATCTGAGACCCATGGACTGGGAACCATTCTAGGTCAATGATTCAGTG TGATTCAATTTAAGAGATGTTTATTCCTGGTCTTTAGAAGCTGCTACCTTTTGTTATCTA AAAGAAGAATCAGAAAACAGAGGTAAGGAAAAATAAGGAAACAAATTTCTGTTAAGCCCA CCACCTCCCAAAGCATATTTGTTTATATGCTTATATGTTTTCCTATTATGGTAAGAAC TTACATTTTAAATGTTAACTACTTTATTGTTTTTAAATGTCATTTTATAGTGTAGCTATG

CCACAATATCCAATTTTTAGACATTTAAATTGCTCCCAGGCAATGTGGTAATGAACATTC TTGCAGCTGAATATATGCACATATCTAATTGTTTCACTAGGATAGAGGTGGAATTGTATA ACTGCACCATCACTAACATTGTGTGTTGCAGTATTTTTCTAAACTTGGCCCTTTTGATTT TAGAAAAATGATATCAATAATTTACATTTCTTTGATTAAAGTGTAGAAGTTATAATTTTT CATATTATTCATTGTCATTTGTATTTTATCTTTTCTAACTTGTCTCTTCATCCCCTTTGC TCCGTTTTCTATTGGAGTGCAACTTTATTTGTAAGAATTCTTTTTAATTTCTGTGACTGG AATTTTTTTTTTCTAGTTTGTTATTTCCCGTTCATTTCTTAAAATATAATTGTGTTTGCCA ACAATCCATTATCTTTTGTTAATGGTAGTATTTATACATATTAAATTATCTCTTTC TTTTTTCAGATATGAAAGCTTTCAAAATCCAAAGAGGAGAAAAAATCAAAGTGGAACAAT <u>GTTTCGACCTGGACAGAAAGTAACTTTAGCATAAAATATACTTCTTTTTGATTTGGTTCT</u> $\underline{\texttt{GTTAAGTTTTTGATGGCTTTTCCATATGTTGTAACAGGAAAAAATGGTGTCTATGAAT}$ TTCTTCTTAATTTAACAAATTTGGTTAATTTATAAAATCACAGATTGGTAAATGCTATAA <u>TTATGTAATGATCAGGATTGAGATTAATACTGTAGTATAAATTGGGACATTATAACAGAT</u> TCCATATTTTATTTCCTAAAATCTAAATTCAGTCTTTAATGAAATAATATTAGCCAAATG <u>GTGGAACTAATTTATTTCTTTTGAGGAAAAGATAATAAAGAATGTAATTAAATTTAAATT</u> **TCTTGGAATTCCCAGTTGTATATTCATCACCTTTGTAGCATTTGACAAA**TTTTATGCTTA <u>GCAGCTTCTTCACTGTTTTGAAATAAAATATCCTATTACCTACTG</u>ATACAATTATCTGTT CTTTGTATATCAAAAATGTGAAATTTACACATAATTCAAATACATTTAATTATCCGCTC AACCAGAAATGAAATCACATCCCTCTACTATACTACATCCAGCTCCAAGCCCAAGATATT TAAATGACATCCATTCCTCCTAGTTCCAGTTATGATTTTATCTTGATATTCTCTCATA TATGAACTAAATTATAAAGTTAGCCACCATCAATACAATCTGCGTATCTAATCTTAAC ATGCCTCTAGTCCCAGCTACTTGGGAGGCTGAGGTAGGAGGATCACTTGCTCCCAGGAGG TTCAAGGTTCTAAACCAGCAAAGCTCAGAATCCCAGGGGATAGAAACAAAGACTTAGTGG ATCACTAGTATTAAACTGAGACACGTCACCCTGCATTGCACTTTGTTTCTCAGTTCTTTG ATGAAATCACTGAGCTGACATACCTGCCCTCTTTTCACCATAAAGTGAGTTTCATGATCA GAAGCAATGTCTATGGGATAGCCTAACAAACAATGTAAAAACCATTTAGTAAGTTCATGA AGGGTGGTGGTAAAAATTTGGAGAACATACAAAACAAATACAATTCCAAGGTGTGTC CCCTCCAGGAAGGACAAATTGCTGCCTGCTCTGTGATAGAAGAGGATCAGATGTAATCAA GCTGACAAGTAGGCTGTCAATATAGCTGGGTTGTCATGTCAGCTGTGGTGAGGGGGAAGT CCACATTGTGGAGGCCACATCCCTGCACTCTTGGCCAATTTGACCATGAATCTTAAGCAC TGGGGTGGCTGGAAAAGACAGCCGATTGACATCCATACAGAGGTCATCTTGACCACTTGA TTAGTATAAGCACTGAAGGCTTTTAACTGAGCATTCACATAGGACACAAATATTCTGATT CTTTGGGCCCATTCCAAGAACTCTGGGCATACTTTTCCTCCAGACCTCATACCCAGTTGT GTTCTTTCCAAATTTCTGGTCATCTGGTTATGTTATTAGCCACTATCTGTGAATCAGCAT AGATTTTTATATCAGACATCTCTACCTCCTGACAGAATGGAGGAGATATGTTACTTAACA ATTCTGTTCCCTTGGAAGATTTCCTGTCTCCACTGTTTGTAAGGGCTACTCCCTCAATGT AGCAGTAATGCTTTCACTCTGATGGGAAGTCACAGTGGAATTCTGGGTCTCCAAGAATTA GTGTTAGTGCATACACAGTGTCTGATAATCCCCAGAGTGTCTGGTGCCCTTGGATCCTGT GAAGAAGGCTTGGAGAAAAGAAGATTCATGGCAAGAACTTGTGATGATGACAGGGCCT TTTCTCTGGCTCTTCATTCTTAGTCTGACCTAGGTGTGAGAATTAGGTCAGGGGCCATGA CTATATTGTGGTGACTCAAACCAGGCCTTTGTTTACTAACTGGGAGATTTTTACATTGTA AGAATCAAGTAGGATCTTTGCCCATGTATTTTGGTCTTAAGAACACAAATGATATGGCTC ${\tt CAATGACTGGAGGAACACCAGGGTCCTTGGTCTCACGCTGATTTAGATAAAACGACTGTC}$ AGGCCTCTGAGCCCAAGCTAAGCCATCCTCCCCTGTGACCTGCACGTATACATCCAGATG ${\it GCCTGAAGTAACCAAAGAATCACAAAAGCAGTGAAAATGGCCTGTTCCTGCCTTAACTGA}$ TGACATTCCACCATTGTGATTTGTTCCTGCCCCATCTTAACTGAGCGATTAACCTTGTGA *AATTCCTTCTCCTGGCTCAAAACCTCCCCCACTGAGCACCTTGTGACCCCCGCCCCTGCC* GCCCCACCCTATCTCCCTTCGCTGACTCCTTTTTCGGACTCAGCCCGCCTGCACCCAGG TGAAATAAA CAGCCTTGTTGCTCACACAAAGCCTGTTTGGTGGACTCTCTTCACACGGAC

AAGCTTTAGTAGAGATCTCAAAAATGGTTGGATGGTAGCAAATTACTAAGAACTCTCAAA GTTTCTAAAGCCTTAGTTTCAGCTTGCTAGAAAACCTATGTTGAGTATTATGGCTAGTTC CATAGTTGAGTTGGGAAATGTCTTTGAGGAGACACTTTTTCACTTTGTATTCATCTGTAC ATTTTCTGTTACTTGCATTCTGTCATGCTCAGGCTATTAGAGCAGGTACATTTTTATAAC TGGAATGTTTATGTGTAGTGAAGCTCTGAGAGGACTTTGCATTAGATCTCAGCAGCATAA TCAGAAGGTTGTCCTTTGTCTCAGCAATTTTTAAGCTAATAGTAGCAGAAATTGCAGTGG AAATAGACTGCTTTGCCACAACATTCAGAAAATCATTTATCTTTTTATTGCAGTTCTTGT CACCAAACAATACATTTTAGTACTTCTCAAATTGCAGAACTCTCATAGGGCTGGGAAAAT GCCTGTAGACATACATACTATGAATGTGCTAATGTTTTTTGTATTTTCATAGCCCATC TTTTGTAGAGTTACTGAAGGAAGAGTTGGGCCTAGTGGGTAATGTGCCACTAAAATGTTG GATTAGTCTAAAGGTCTCTGCTACTCTTTATTTGTATAAGGTGTGATTATACTTTTTTGTT CCCTTCTTAGCTGTTTTCCCCCATAAGTGGCTGTTATTAAAACATCTCATCTAGAGCTGA TGTAGATTGTAGGAATTATTCTTAAAATGCTGATTGTATAGTGTGGAGCCATGGAAGACT GAGCCGTTAGTGCGATGGCATTGAAGAATGAGAAGGACAGGACAGGATTTGGACTAGTA GAGGTTGTCGACTGTGTGTCAAATGGGTAGAGTAGGCCCAGAGATTCTAAAATGCCTTT AAGTGGAGTTGAGCTGAGTAAGGGCAGTAGTGAGGATTAACACCTACTAGAAATTCATAG TGAGAGGAATTCCAAGATGTTTTGATAAAAGAATGAGGAGGTCAGGTTTCCCAGGGCCAA AGTCCATGAACATCTGATACCTCAGTGAGAGAGTGACAGATTGTTGTGTTTAAACCAGA AGTCTTAGGAAAGGAATTAGAACATAGACCCCCAAGGCTCGGCAGGCCTGGCACGGCACA GGCAGCAACCATTGAAGGCTATTTGGTGTTTCGGGATCTGAACTGTCATTTAGGGGACAG TGGTGTGAGTTAGTACTTTATACTTGACCCAGGTGGACTGAGAAACTCAAGTGATGATGC CCTTAAGTATACTTTTTTTTAAGCCCACAATCTATATAGTCGAAGTCTGTTCCTCCCAAC AGGGGTACACTGGCATTCCTCAGCAGGGCTGGGAAAAACCAACAACAAAAAAAGTCTGTA CACAGGCAAACATCTCTCTTATTTTTCCAACATTTAATACATTGTTAATAAAATATCTAA AGTTTAGCAAACAGTTGCTGTGTATCAGTGGCTGAGCATTTTGCATGCTTTATTTCATTC AGTTCACTCTATGAGGTGGATACTACTATCCCCATTTTCTAGATGAGAACATTGAGGCAC AGCGAGGTTAATTAACTTGTCCAAGATCACATAGCCAACAAGTCATGGAGTGAGGCAGTC TCATGCCAGAGCTTAAGCCTAGAGCATAGTTCCTGGCTCTACAGCTTTAGCAAGTGACTG GCTATGTGACGAGGACCAACCTCTCTAATGTCTCATCTGTAAAATAGGAATTGTAAATAG TTACTACCTCAGTGGGTCAAATGAAATCATATGTGTTAAGCACTTAGCAGAGTAAGCACT CAATGAATAGTAGGAGTTATCACATCTTCGTATTTGTGCATTACCTTCACAGTTTACAGA TTAAGGCCAGAAGCAACTTGTTGAGCTACGGGTTTAGTGTACTAACAGTTTCCATGTGTG CTGCCACCCATGTTTATTAAATGATAAGGACAATAATGCAACAAAGTAGTCAAGTAATGT TGGCAAGTTCAAGAGGTCACTGCCAGCCACTGAGCTAGAGCCCAGATCAGGCATGCAAGA GGAGCCTGAGTGGGAGCCACTGGGGATCACGGCCAAGAGTGTGACCACCCAAGACCCAGA ATGGCTGAGTGGCCTCCCTGGAGCATGGCAGTGGCAGAACAACTCCATGAACTCAGATCT GGTGATGCCTAAACTAGTGCTGTTCTCGTGTGGACCCCTTTTCTCTACCAGAAACCTTGA ATCCTCTCAGCAAATGAGGAGACTACTCAGATCAGTGACTTAGTCCTGTTTTGGTGTTATA TATGTGTACACAACACAGCACATATTAATAATACCTACTATGTGCCAGGCACTGCCTAC CACTGGAATCTTTCACTAAGACATTGTTTTTTACTTTGCATTTCTGCCTTTACACTATGAA AGTAGATGTTTTGGATTCATATTCATTCAGCATACATTTGAATATGCTGTGTTATGCATA GTAAGCCTATGATAAGCAAGTATTCTCATTTAGAATTTGGGAATATTGATTATACATGTG GAGGAAGGACCAGCTATTGATGGGTAGGAACTAGCAAGTAGCGGACTGTGGCCTGCATAG ACCAGACCCATCCGTAGTGATCCAGATGAAACAGCCACCCTCAGACACTTGGATAAAGGG TCCACCAGGAAAAACTCCTGGCCTATCAGGTGCTATGTTACAGTTCAGTTACTGGAAGT ATTTCCTCAAAAGTGTTTTTATGGTTGAGGTACACATTCCTACAGCTTTACCTGCTGCCA

AGTCCCTGTTTCAAGGGAAGCAGCAATGAATTACACTGTTCCCGTAGTCAAGGACAGTAT ATCTTACCAAGAACTATACCCACTTAAGGAGGTGCTGGATGTCATAAAGATTTGGATCAA CCATTATGGGTGTTCAGAGGAGAGAGTTATTTCCAGCTCAAGACCCAGGGAAGAGGACATA GGTATAAAGTGGAACAGAAATGAATGAGACACAAAGCCTTGAATGCCAGAAATACTAGTA GTCCTGTTGTGGAAGGATATAAAACTCAACTGGGAGTGGAAGAGAAAGGCAGCAGTGAGT CTAGGAGATGTACAGTTGAGGTTAAACATATCCTGAAGACTATAATCCAAAGATTAT ${\tt TTTTGGTTTGAATTTGTTTTGGTTTGAATTCATGGTATCTATTTTCTTTGAGTGGATGGT}$ TGGGGAGGGTGCATGTAGAATGCATTCTTACCAAATCAGCATGATTTTCAAGACAGTAC AGAGAAAAGACTGCTGAGCTGATGTAGGAGCTTTGGCTGCAGTCTCTATGGCTTTCAGCA AGCCGTTTAACCTTACTGCTTCATGACTGGCTAACAAAGTAGGGATAGTACGGAG CACAGAGGATTTTTAGGGCGGTGAAACTATTAATACTCTCTTTGTATGATACTATAATGG TGGGTACATGTCATTATACATTTGCCCAACCCCACAGAATACACAGCACCAAGAGTGAAC CCTAATGTGAACTCTGGTCTTTGATGATGCTATGTCAGTGTACGTTCATCCGTGTAACAA GTGTACCACTCTAGTGGGGGGGGGTTATTGATAATAGGGGAGGATGTGCATGTGTGGG GGCAGGAAGTATATGGGAAATCTCTCTACTTCTGCTCAATTTTGCTGTAAAACCTAAAACC TCTGTAAAAATAAAGTCTATTTTTTAAAAAGTGGGGATGGTATTACGGCAATATAAAAT CAAAATACTTTATGAACAAATCTTTTCTCCAGATGTAAACTGTCATATATGCACCCTCGT ATGTGTATGTATAATTTTCATTCAAACGTGAAACAACTTTAGAATTGGCACCAAACATAT AAACACTGATACATTAGACTATCTCGAACACCTTTTACTGACCACTTTGAAAACTTGCTT ${\tt ACCTATTAAGGTTCATTCATAGCTGTG} \underline{{\tt ATGTTCTATTTTTATTTTCAATGTGGGATTATC}}$ <u>CAAGATGGAAAGCCCTACTATGCTCAAATCAGAGGTTTTATCCAGGACCAGTATTGCGAG</u> <u>AAGAGTGCAGCACTGACGTGGCTCATTCCTACCCTCTCTAGCCCCAGAGACCAATTTGAT</u> $\underline{\texttt{CCCGCCTCCTATATCATAG}} \textbf{GTAAGTTTGACAAATGGCACAGGTTTTTTTTAACTTAGTT}$ AACTCTCCAATATTATGTAAAAGAGTGTGTTAGTCAGCTTGGGCTGTCAGGACAAAATAT CACAGACTGAGTGGCTTAAACAACAGAAAGTCACTTTCTCACAGTTGTGGAGGCTGAAGT CCAACATCAAGGTGCTGGCAACACGGATTTCTGGGGAGGCTTTTCTTCCTGGCATATAGA TGGTCACCTTCTTGCTGTCCTCACATGGCCTTTCATGGAGTGAGAGCTCTTTGGTGTA TCTTCTTATAAGGACACCATTTCTGTCAGATGAGGGCCCCACCCTTATGGTTTCATTTAA CCTTAATTGCCTCCCTAAAGGTCTCATCTCCAAGTACCATCACATTGGGGATTAGGGCTT CAACATATAAATTTGGAGGGTGGCGGGGGGGGGTGCAATTCAGTCCATAACAAAAAAGC ATGAGTATTATTAAGTACAAAAAATTAGAGAGCTTTATAGAAAATATGAGGCATTTTAT GTAGCTGGAGTGTGAGTGCTATCAGTTATTTTGAGTTAGAGCAATGTGCATCTACTAAGA AGTGGTATGGATAAGATTTTTTTGGAGTGACCCAGGGTTAAACTGTACTACAAGAATGTA TTGCTCAGGAACTAGGTTATTTAGGTTACTTATTTATACAAACCTATTCAAAAATAATTT AGGAAAGAACTATCCCAGTTATCCCATACTTGCAAATTCTCAATATGTGTGCCTCTGCAT GCTACACATGTCATCTTAGGCCTTTATAGTATAAAGGCTGATAGTTGAAATGGCAGCTGC TGTGCTTTTGTTAATTTCAAAGCTGCCAAAACAGTTGTGAGATAGACTCACAAGAATTTA CTGATTAATACAATTTTTAAAGTTTTCAGATTTTTACAGTTACTTCAGACTTTTTATCTT TCTGCAGTGAGCATGCATCATTACTTTTGCATCCTGAGAACAAGCATAAGTGTGTTTTTG GAGAGAACTCCAGGGACAAATAATATACCACTGTTATTCTCACCTATATGTCAAGTTTGA TCTATGGATCAGGATCTCAGCAGAGGCAGTGATGTATCAGAATCACCTTCGGGATTCCTC TACTGCCTCCTCTTCTAATCCCCAGATTCTGATATGCATCCTTGTCCTACAGCGAGGCA GCATGGCATGAGGTCAGAACACCAGTTCTGGAGCCAGACTGTCTAGGTTCACAGCCTGCC ATTTACCGGCCATGTGACTTTGGCAAGTTTCTTAGTCTCTCTTGCCTCACTTTCCTCATA TGTAAAATGGGAATAATAGTGCCTACCTCAGAAGGTTGATGTGAGGAATGAAGGTAT TGATACATGTAAACTTAGAGCAGTGTGGGTACAAAATAAACATGATGCAAGTGTTCAATC ACTGTTTTTGGGAGAATGCCATATTCTTTAAGCCGTTAAAGAAGAAAAATGATTAAGAA TAATTTCAAAGTAATGCATGTTTCAAGGGCTAATGCCAGGTTGCTCCCAGAGTGGTCTCT

 ${\tt AACCTTTCCCTTGGCTGCCTTCCAG}{\underline{\tt GGCCAGAGGAAGATCTTCCAAGGAAGATGGAATAC}}$ ${\tt TTGGAATTTGTCATGCACCTTCTGAGTATTTCAAGTCACGGTCATCACCATTTCCC}$ <u>ACAGTTCCCACCAGACCAGAGAAGGGCTACATATGGACTCATGTTGGGCCTACTCCTGCA</u> <u>ATAACAATTAAGGAATCAGTTGCCAACCATTTGTAG</u>TTCACAAATTAAAACTGGGTTTCC AGGCCTGGTGTGGTGGCTCACGCCTGTAGCCCCAGCTATTGCACCACTGCTCTCCAAGCT GGGCAATGGAGTCAGATTCTCTTAAAAAAACCACAAAAAAACTGGATTTCCAGTTCT CTAATATTCTTAGTACCACAAGATATGTCATAGGTATCTTTAAATGAAATTCTTAGCTGG AAAAGTGACTAAAAAGTTTTTCTCCTGCTACCTAGTAATAAACAAATCATTGTTTATTAC TGGTCACTTAGAAAATTAAAAGGGATAGGGCCAGGCACAGTGGCTTATGCCTGTAATTGC AGCACTTTTAGAGGCCGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCGGGAAGTGGATCGCCTGAGG TCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAACATGGCGAAACCCCGTCGCTACTAAAAATACAA AAATTAGCCAGGTGTGGTGGCATGTGCCTGTAATCCCAGCTATTTGGGAGGCTGAGGCAG GAGAATCGCCTAAACCCAGGAGGTGGAGGTTGTAGTGAGCCAAGATTGCACCGCTGTGCT GGCACAGTGGCTCACGCCTTTAATCCCAGCACTTTGGGAGGCTGAGGCAGATGGATCGCC TGAGGTTGGGAGTTCGAGACCAGCCTGGCCAGCATGGTGAAACCCTGTCTCTACTAAAAA TACAAAAATTAGCCAGGTGTGGTGGCGCACACCTGTAGTCCCAGCTACTCGGGAGGCTGA GGCAGGAGATTGGTTGAACCCAGGAGGCGGAGGTTGCAGTGAGCAGAGATCGTGCCACT AAGGGATAGAATATAATGAAATATTTTGAACTTAAATTATATTCTATATGTGTATCTT CCTAGGCAAAAGCTGTAATTTCCAGAGAGACCATTAGGAACAGGTAGTATCTATTTTCT CCATTATTTATTCTAGAAACTCATAAAATGGATTGTATTTTCTATAAGAACAAAATAT TAATTAAGGTATAGATGACTGACCAAGGGCTTAATCAAATAAAATGACTAACAGCATCTA TCATAAAGCCACACAAGCCTTATGTTCTCATCTCAAAAATGCTGTGACAGCTTTTTGGCT GCTTTAACCATAAGAAAATGATTGGTGGATGATTTTATTAGCCCAGGCTTTTAAAAACT TTCATCTAGGCCACGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCGGCACTTTGGGAGGCCTGAG TGGATGGATCACTTGAGGTCAGGAGTTCAGGACCAGCCTGGCCAACATGATGAAACCCTG TCTCTACTAAATATACAAAAATTAGTTGGGTGTTATGGTGCATGCCTGTAATCCCAGCTA CTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGATTGCTTGAACTCGGGAGGTGGAGATTGCAGTAAGCCG AAAGAAAAATTTTAATCTTCTGTAGAAACAGGCATTCAGAACCATTCCATTGA TCTTAATAAAGCTGCTCTTTACTGTTTCTAGTCAAAAATGAGACTTCGATCAAACCATAA GATTTTATACTGCAGATAGTCAGCTTCACCAAAGCCGCAGAGGAAACATGTCGAGATCAG GCTTCCTGCTTGATAGTCTCTTGACTACCATTAAAACGAATATTGGGAGGTCATGAAAGT CATTGGTAGGCCATTAGCATTGATATCTTTAAAACATCTACCCTAAACCATCTGCTATGG ${\tt ACCCATAATAAGAGGCCTGTTGTATATGAAA\underline{TTGTCTAGAATTCAGGTGCAGGTCTTTGC}$ <u>CGGTTAAGTAAGGGAGCAACACGTAAAATGGGAGAGGAGTGGGGTGTACTCACTTGCCTC</u> <u>CTCTTTTGTCCTGATTTAACCAGCATTTTTCAACCCTGGGAAAATTTGCAGAATCTAAGT</u> <u>TGATTGTAATGATTTTGAGCTGCAGCAGCTTTAACTCTTACCCTTTTTCCACATAGTTAT</u> <u>GGTGTTTGAGTTGGAAAGAAACAACTATAGGTAGCTACACGTACATAATTATCTCTTTAT</u> <u>TCACAAAGGGTATAGTAAAATTGATTGTAAATAACTTTCTAAGTGCCAATATTCAAAACT</u> <u>CAATTTAAATGGGGCTCTTTAACCAAA</u>AATGGTATTTAAAACCAAAACAGTATCGTACTT AGAATTTGGAGTAGAGGCCGGGCACAGTGGCTCACGCCTGTAATCCCAGCACTTTGGAAG GCTGAGGCAGGCGGATCACCTGAGGTCAGGAGTTCGAGACCAGCCTGGTCAACATGAAAC CCCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCTGGGCGTGGTGGCGTGCGCCTATAATCCCA GCTAGTCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCGCTGGAACTCAGGAGGCAGAGACTGC AGTGAGCCGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGTCTGGGTGACGGCATGACTCCAATCTCCAA **AAAAAAAAAAAAAAGATTTTGGAGTAGATTCATCATTAATAAGTAACAGATTTTAGGAAA** <u>ATCAAAAAATGGCTAATAAAATGAACACAATGTAAAACATTTATTAAAATGTAGACTTTT</u> <u>AAAAATCTATAAATTGATCATCTGTTTATAAATTGGCAGATGGTTGTGTACCATCTTTTA</u> <u>AAATAAAGATTGAATTTCACCCAGTGTGATGGTTCCCATTGCTTATATTTCTCCTGCTGA</u>

GGCCGGACCTGATATGGCCCTGGTCTGTTTCCCAGCCTTGTTTCCTCATTACCACTAAA <u>ATCTTTCCCCTGTATGCCCGCCCAATTTTTCTGGCTCTGAGTCCTTGTTCATACTGTTCT</u> TCCAGATTCCCATGCCTTTTTGGAATCAATCTCTATCCTATTGTCATCACATTTAAGTTT <u>CTACTTCCATCATCCTCATCCCTATCCCTTTGGTCCTGGGATGACAGGGATGCTGTTT</u> TATTTACTCATCTTTGTAACTTCCACATAACCTAACCCCGGTTCTTGCTTATGGGAGATG <u>CTGATTGTAGGGTCTGAGTTAGATACTGTTAACTAAAATGCTTGTTGATATTTTAGTTAT</u> <u>TAATTCATATTAACTTTGGCTGAAACTTTTAAATTCTATTGTGAATAGTCAAGTAAAATT</u> **TAGATTGTTACATTCTGGGTTAGTATTAGATTGTTTTTAAGATTGTTTTAAACAAGATGT TTTTAAGATGAGTTTTAAATAGTTCTCTTAACACAAATAAAGCTTAATATGAGTATTTGA** <u>AGGAAATTATCCCAAACCATTCCAGTTCCTGGCTGTGAAAGGCTTTTCCAGGCCTAATAA</u> <u>GTTTTCCACTTCAGCCGTAAGTAGGTG</u>AAATCAAATGAACAATAGAGGGAAATGTATTTA TTTGCTTTATACACATGCATGTGTGTTGTCTACATATAAACATTGCACACGCTTAGAA TGAAGTTTCTGTCATGCCCAGAAAAGGGAGAGGCATTTTTGTGGATTTTGTCTGGCTGCC CTGGGGATGTTTGAAGAACTGTGCTGTTTACTTCATACCAGGTGTGTGAGCCATACCTTT GGTAGGAGGGTATACCTCCTACACCCAAGAAATATAAGCCAGGAGAAGGTCTGTGCCAAG TGCACAGTAATTTATTTAAGCACCTCTTAATGGTGACCCACAAGGAAGATTGCTCGTAGT AGCGGAAAGGTTCACAATAAATAAGAGAAAAAAGCAGAATGTAGAACTGTATGATAGCAA TTCTGCAAACAAGAAGCATCTTTTATAAAAGATGGAAGGAGCCCAGGCACAGTAGCTCAT GCCTGTAATCCCAGCACTTTAAGAGGCTGAGGTGGAGGATCACTTGAGCTGCAGTGACCC AAAAAAAAAAAGACGGAAATTCCTCCAGAATTTTAACATGTCAACAGAGGTTTTCTGC AGCTACTTTTTCAGCTTTATACTTCGCAGTATTTTCCAAATTTTCTCTAACAAGCAGTA AACTGGTGGTGAACAACCGCTGGCTTTTAGTCTATACATATCTAGAATATTTTATAAATA GTAGTTCTTAAACCCTTGAAAGGGAGTGAATGACCAGCTGAGAAAATAAAGTCAGTGATT AGCTTCAGCCACTCCTGGGCCAGGCGCATGCTTAGCTCTGTGGTAAAGGTCACCAGCTTC TTCTGCAGGGTGCCTGTATCATCTGAATTGGAGGTTTGGCGAGGGTAAGAGACTGATGTA GGTTCAAGTTTTTCTTTCCTGTCCTCCACTTGAAATCTGTCTTCCCTTCCAGACTGCCTG CGCTGCTGACTTAAGGCCCCAACACCAAACACAGAAGCAACAGCCTTACACAGAGTGTTC AGCAAGCTCCAACAATTGTGTAAGGTAAAGTTTCCTTTATAGATTCCTTTTCTATATCGC TCCTAGTGGTTCTGTTTCTCTGATCGAATTCTGGCTGATAACAGTTGCTGAGACTCTGAA AGAGAAGGCAAGGAACTACTGTTTCTCATTATAAACTGTTTAGAATTATTTGGCCATCTT TTTGCTATGAATATGTAGTGCTTTGATACATTTTTTAAATCAAAAGTAATGAAAGAGAT CACATAGGGAAAGATAGATTGGATTATTTTAAAGTTTATATACTAAATTGAAAAGCAAA GAATAAAATGGGAGAAACAGCTCCCTCATGTGGCTGTTGGCAGGAAGCTTCCATTCCTCT CTGTGGGCCTCCACAGGTTTGCTCACAGCAAATGGTCCGTGACAGAAAGACGCAAGGGCA GTTGCACCCAAGATGGAAGCCACCATCTTTTCTATAACCTAATCTGAAAGAAGGGACATA CCAGCACTTCTGCCATATGCTGTTGGGTCACACACACCTCTGGTACAGTGTGAACAC AGGACCACAAGGGCGTGAATTCCAAGGGCAGAGACCACTAGGGACCACCTCAGAGGCA CAGAGGGACACCCTATCCAGCTGGTGGCCAATGTAAATTAACATAGCTTTTTAGAATAGC AATATGTATCTATAAATCTTAAAAGTATTAAAAGTACTTCTTGATCCAGTAATTTCATTTC TAAGAATCCATGCTAAGAGGATTTAAAATGTGGACCAAAAAATGGGTATAAAAAGAAGTT GTTAACAGTATTTAAAGTTGTGAAAAACCAGAAACAATCTAAAGGTCCAACAATAGGAAA ATGAATTTTGATATTTTCTAATAGAATTTTATGCTGTCATCAGAAATACCATTTACAAA TAATTTTTAATAACGCAAAAAAAGTTTATAAAATGTTTAGTGTAAAACCTGGACACAAC TACATATGCATATAAAGAAAACTGGAACAAACAAAATAACAAGCATAGTTGGAATTACAG TCATTTTAATATTCTTTATGCTTTTAAAAATTTTGAAGTTTGTATTACTAGCATCCACTA CTTACGTAGTCAGGAAAAAAATACAACTTTAAAATAGATATTTAGGTCCAAAGATGGTAA

TCTAAATGGTGTTACAGGCTGAATGTGTGCCCGATGCCCCAAGTTCATATGTTA AAGCCCTGGCCCCCAAGGCAATGGTATTAGGGGGGTAGGGCCTTTGGGAGGTAATCAGAT TTCTACGAGGTCATGAGGGTGGAGCCCGCATAGTGGAATTAGTGTCCTTTTAGGAAGAGG AGAACAGACCAAAGCCTTCCTTCTCTCTCACTATGTAAGAAGACAGCCAGAAGGTGGC CACAGCCAGGAAGAGCTCTCACCAGAACCCAAATCTGCTAGCACCTTGCTCTTGGGTT CTCAGCATCCAGAACTGTGAGAAATGAATGTGTTGTTTAAACCACTCAGGCTACGGTA ${\tt TTTTGTTGCAGCAGCCCAAGCTGACAGAGATAGAAACAACACAAGGACCCATCAGCAGAC}$ GAATGGATGATCAAAACGTGGTGAGGTCGTGCAGTGGGATATTATTCAGCCGTAGAAGGA ATGAAATTCTGATACATGCTATAATGATGAACCTTGAAAACATGTTAATGGAAATAAGCC CAAATTATGTCATAGATACAGAACATTAGAGGTTACCAGGGTTGTGGGAAGAGGGGTATT GTGGGTACAAATTTTCGGTTTGGAGTGATTTTGAAAAAATTCTGGAAATGGGTAGTGACA GTAGTCAACATGATGAATGTACTTAATGACACTAAATTGTACACTTAAAAATGGTTAATA CTGGGCTGGCGCAGTGGCTCATGGCTGTAAATCCCAGAACTTTGGGAGGCCAAGACAGGC GGATCATGAGGTCAGGAGATTGAGACCATTCTGGCTAACATGGTGAAACCCTGTCTCTAC CCAGCTACTCGGGAGGCTGAGGCAGGAGAATGGTGTGACCTGGGAGTCGGAGCTTGCAGT GAGCTGAGATCGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGCAACAGAGCCAGATTCCGTCTCAAAA AAAAAAAAAAAAGGTTGATACCTGGGTGCGGTGGCTCATGCCTGTAATTTCAGCACTTT GGGAGGCCAAGGCAGGCAGATCAGTTGAGGTCAAGAGTTAAGGACCAGCCTGGCCAACGT GGCGAAACCCCATCTCTATTAAAAATACAAAAATTAGTCGAGTGTGGTGGTGGTGCCTG TAGTCCCAGCTGCTGGGAGGATGAGGCCTAGGAATTGCTTGAACCCAGGAGGCAGAGGTT GCAGTGAGTTGAGATTGCGCCACTGCACTCCAGCCTGGGGGACAGAGCGAGACTTAGTCT CAAAAAAAGGTTAAAATTGTAAGTTTTGTTATGCATATTTTACCATAATCTTTAAAAAA TAGATATATAGGAGATAAAGTCAACAGAATTTAATAACCAGTTGTAAATAGAGACTGAGT GAGGAGGATGAATTAAGGAAGACATTGAGTACAACTTTTTGGTAGGTGAAAAACTCTTAA AAAAATACGTGGGCAAAGATCCTACTTGATTCTTATAATTTAAAAATCTCCCAGTTAGTA AACAAGGCTAGGTGGAGATTTGCATGTGATGTGAGGTGTGTTCTGTTTTGTAATGTGA GGACTGTGAGCCATCTCCTGGACTTGAATATCCATTAGATAATTGAAAATACGGATTTGA GAACTCAGGAGACGTGCAATGCAGTAACAAAACTCTGCACCTAGTTGATTTCTGTCTCCT AATTTAATGCTTTTATGGGACAAACTGTTAGGCAGGTGGGCAAGATGGACAGCCATATTT TTGTGGGTTTCTGGCCTGTGGGCCAGCCTCAGTGCTCACTCTGAGGTCATGTCCAAACTT AGAACACATTCAGGCCTACCACAGTCAAGGCTCCCTTTCTCAACTCTAGTCCTCTGCACA AATATCCGAAGCCTAGAAATAATCATCTGTCCTTGTGTCTTGCATTATGAAAGCCTA GGAAAGGGCCTTGGGAATTAAGAAGAATGGAAAAACTGGTCTAACTGCTGCATGCTTCAG CTTGCAGGGGAATCACTGAAATGGGGACAGGCCATAAAAGGACAACCAGAAGAGTGGCTT CCCCTGGGCACAGGGTTAGGCAAGGGAGTGTCCCAGCATGTTGATGCCCTGAGCATCAG AATAATGCCATAGAGGAGCTTCCAAAGAGTTCATTTCAGGTTTTGTAAGCCGAACATTTC TAGGCAAATAAAATTTGATTTTGTGAATAAAGCTTGTTTCTTCAACTCCAGTGCAGATTC TCATAGATTGATAGTGGCTTGTGATCCAGATAAAGAAAACAATTTTTCAAAGATTCATAT AAAAATGAGGCCTAAAGAAGTTAAGAAAATACCATGGAAATGTCACTGCTGAACTGCCAT ACGTAGGATCCGAAAGAAATTGGGTAAATGCTACTGTGAGAAATACAGTACTAGGTCCAA AGAATCTAATACAAATTAAAAATCTAAATGTTATTTCTAAAGCATCCCTGCACATGGCTG AACTTACATAGTTTCATTTTCTTTTCTGTTGAAGAAGAGGCAATTGGCTGGGTGCA GTGGCTCATGCCTGTAATCCTGGCACTTTGAGAGGCCGAGGCGGGTGGATCACCTGAGGT CAGGAGTTTGAGACCAGCCTGGCCAACATGGTGAAACCCCATCTCTACTAAAAATACAAA AATTAGCTGGCTGTGGCCGCTGCCTGTAATCCCAGCTACTCCAGAGGCTGAGGCAGG AGAATTACTTGAATCTGGGAGGTGGAGGTTGCAGTGAGCCAAGATCACGCCATTGCACTC AACCTGTGTTGTTTATTAAACATGACAGACTGGCATGAAGTAATTACCAAACTGTAAACA

AAAAAGCTACAATCTGCCAGGCATGGTGGCTCATGCCTGTAATCCCCCACCTTGGGAGGC CAGGTTGGGGGATCACCTGAGGCCTGGAGTTCAAGACTAGCCTGGTCAACATGGTGAAAC CTCGTCTCTACTAAAAATACAAAAATTAGCCCGGCGTGGTGGCACATCCCTGTAATCCCA GTTACTCAGGAGGCTGAGGCAGGAGAATCACTTGAACCTGGGCAGTGGGGAGGTTGCAGT GAGCCAAGATCGCACCGTTGTACTCCAGTCTGGGCCGACAGAGTGAGACTCGGTCTCAAA AAAAAGAAAAAGAAAAGCTACAACCTTAATCTCAACTTCTCATAACATCATCTCTACTT $\tt CTGATTAGAAGAGTGGAAGTGGGGAGGTTTATTACAAAAAGACTGTTATACCTTACACAC$ **AACAGGTTCTTGCACTGTCACCCGGGCTGGAGTGCACTGTTGTGATCACTGCTCACTGCA** GCCTCCACCTCCCAGGCTCAAGTGATCCTCCTACCTCAGCCTCCTGAGTAGCTGGGACCA CAGTTGTGCACTACCATGCCCAGCTATTTTTTTTTAAGAGATGGGGTCTCACTATATTGC TTAGGCTAGTTCTCAAACTCCTGGCCTCAAGCAGTCCTCCGACCTTGGCCTCCCAAAGGG ${\tt TTGTGATTACAGGCATAAGCCACCACCCAGCCAGCAGTTTTAGAATAAAGGGTGAAGG}$ ${\tt TGCTGTTGGGGAAATATAATTTAAAAAACAAAATCTTCTCTCAACCCAGAAATCCTCTCC}$ $\tt ATGAAG\underline{GCAGTAGAGAAAGATAAGCTTTATTATTGAATAAAAATTAAATGAGAATGTGAT$ $\underline{GCACATCACAGGCACTTTGCTAAGAGATCACAAAGACAGAAGGAAATTTCACCATTTTGT}$ <u>ACAGCCAAGCAGGTACAGCCCATTACATGTATGTTTTCGAGATAAATAGTCCTCAACTAA</u> $\underline{GAGAACTTGACAGCACCACTGGTCACACAGTTCATTCTAACTTTACCTGATAATTGATGT$ GACCACTTGTGTTATCTAAGATATCAACTTTTCGGGGGTGGGGGAGTGTGGAAACAGGAG TTACTTTTATAGCTTGGTGCAAGGTACTCATTAAGATTAGGCTGTTACCCTCCCACAGAA <u>ACTGGAAGATAGGTATGCTATCTGGTAATGTTTACATTTCCCAGATCCTTGAGAAAGACA</u> **TGTATTTCA**

actgagagacaggactagctggatttcctaggctgactaagaatccctaagcctagctgg
g-aaggtgaccacatccacctttaaacacggggcttgcaacttagctcacacctgaccaa
tcagagagctcactaaaatgctaattaggc-aaagacaggaggtaaagaaa
tagccaa-tcatctattgcctgagagcacagcaggagggacaatgatcgggatataaacc
caagtettegageeggeaaeggeaaceeetttgggteeeetttgtatgggagete
tgttttcatgctatttcactctattaaatcttgcaactgcactcttctggtccatgtt
tcttacggcttgagctgagctttcgctcgccatccaccactgctgtttgccgccaccgca
gacccgccgctgactcccatccctctggatcatgcagggtgtccgctgtgctcctgatcc
agegaggeaeceattgeegeteecaategggetaaaggettgeeattgtteetgeatgge
taagtgcctgggttcatcctaattgagctgaacactagtcactgggttccatggttctct
tctgtgacccacagcttctaatagagctataacactcaccgcatggcccaaggttccatt
cctt-gaatccataaggccaagaaccccaggtcagagaacacgaggcttgccaccatctt
gggag

TCCTGTGAAC	CTCTAGAGGA	TTTGCGCCTG	CTCTTCAAAC	AACAACCAGG	<i>AGG</i> AAAGTAA	7860
CTAAAATCAT	AAATCCCCAT	G GCCCT <u>C</u> CCT	TATCATATTT	TTCTCTTTAC	TGTTCTTTTA	7920
CCCTCTTTCA	CTCTCACTGC	ACCCCCTCCA	TGCCGCTGTA	TGACCAGTAG	CTCCCCTTAC	7980
CAAGAGT <u>T</u> TC	TATGGAGAAT	GCAGCGTCCC	GGAAATATTG	ATGCCCCATC	GTATAGGAGT	8040
CTTTCTAAGG	GAACCCCCAC	CTTCACTGCC	CACACCCATA	TGCCCCGCAA	CTGCTATCAC	8100
TCTGCCACTC	TTTGCATGCA	TGCAAATACT	CATTATTGGA	CAGGAAAAAT	GATTAATCCT	8160
AGTTGTCCTG	GAGGACTTGG	AGTCACTGTC	TGTTGGACTT	ACTTCACCCA	AACTGGTATG	8220
TCTGATGGGG	GTGGAGTTCA	AGATCAGGCA	AGAGAAAAAC	ATGTAAAAGA	AGTAATCTCC	8280
CAACTCACCC	GGGTACATGG	CACCTCTAGC	CCCTACAAAG	GACTAGATCT	CTCAAAACTA	8340
CATGAAACCC	TCCGTACCCA	TACTCGCCTG	GTAAGCCTAT	TTAATACCAC	CCTCACTGGG	8400
CTCCATGAGG	TCTCGGCCCA	AAACCCTACT	AACTGTTGGA	TATGCCTCCC	CCTGAACTTC	8460
AGGCCATATG	TTTCAATCCC	TGTACCTGAA	CAATGGAACA	ACTTCAGCAC	AGAAATAAAC	8520
ACCACTTCCG	TTTTAGTAGG	ACCTCTTG <u>T</u> T	TCCAATCTGG	AAATAA CCCA	TACCTCAAAC	8580
CTCACCTGTG	TAAAATTTAG	caatacta <u>c</u> a	TACACAACCA	ACTCCCAATG	CATCAGGTGG	8640
GTAACTCCTC	CCACACAAAT	AGTCTGCCTA	CCCTCAGGAA	TATTTTTTGT	CTGTGGTACC	8700
TCAGCCTATC	<u>G</u> TTGTTTGAA	TGGCTCTTCA	GAATCTATGT	GCTTCCTCTC	ATTCTTAGTG	8760
CCCCCTATGA	CCATCTACAC	TGAACAAGAT	TTATACAGTT	ATGTCATATC	TAAGCCCCGC	8820
<u>A</u> ACAAAAGAG	TACCCATTCT	TCCTTTTGTT	at <u>a</u> ggagcag	GAGTGCTAGG	TGCACTAGGT	8880
ACTGGCATTG	GCGGTATCAC	AACCTCTACT	$\underline{\mathtt{C}\mathtt{A}\mathtt{G}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{T}\mathtt{C}\mathtt{T}\mathtt{A}\mathtt{C}\mathtt{T}}$	ACAAACTATC	TCAAGAACTA	8940
AATGGGGACA	TGGAACGGGT	CGCCGACTCC	CTGGTCACCT	TGCAAGATCA	ACTTAACTCC	9000
CTAGCAGCAG	TAGTCCTTCA	AAATCGAAGA	GCTTTAGACT	TGCTAACCGC	<u>T</u> GAAAGAGGG	9060
GGAACCTGTT	TATTTTTAGG	GGAAGAATGC	$\mathtt{TG}\underline{\mathtt{T}}\mathtt{TATTATG}$	TTAATCAATC	CGGAATCGTC	9120
ac <u>t</u> gagaaag	TTAAAGAAAT	TCGAGATCGA	atacaac <u>g</u> ta	GAGCAGAGGA	GCTTC <u>G</u> AAAC	9180
ACTGGACCCT	GGGGCCT <u>C</u> CT	CAGCCAATGG	ATGCCCTGGA	TTCTCCCCTT	CTTAGG <u>A</u> CCT	9240
<u>C</u> T <u>AG</u> CAGCTA	TAATATTGCT	ACTCCTCTTT	GGACCCTG <u>T</u> A	TCTTTAACCT	CCTTGTTAAC	9300
TTTGTCTCTT	CCAGAAT <u>CGA</u>	<u>a</u> gctgtaaa <u>a</u>	CTAC <u>A</u> AATGG	agccc <u>a</u> agat	GCAGTCCAAG	9360
actaagatct	ACCG <u>CA</u> GACC	CCTGGACCGG	CCTGCTAGCC	CACGATCTGA	T <u>GT</u> TAATGAC	9420
at <u>ca</u> aaggca	CCCCTCC <u>T</u> GA	GGAAATCTCA	GCTGCACAAC	CTCTACTACG	CCCCAATTCA	9480
GCAGGAAGCA	GT TAG AGCGG	TCTCGGCCAA	CCTCCCCAAC	AGCACTTAGG	TTTTCCTGTT	9540

PCT/FR99/01513

41/64

AAGCTCCTTCAGGAGAACAAGAACAGGCCATTACCCTGGAGAAGACTGGCAACTGATTTTACCCACAAGCCCAA LysLeuLeuGlnGluAsnLysGluGlnAlaIleThrLeuGluLysThrGlyAsn...PheTyrProGlnAlaGln SerSerPheArgArgThrLysAsnArgProLeuProTrpArgArgLeuAlaThrAspPheThrHisLysProLys AlaProSerGlyGluGlnArgThrGlyHisTyrProGlyGluAspTrpGlnLeuIleLeuProThrSerProAsn

ACCTCAGGGATTTCAGTATCTACTAGTCTGGGTAGATACTTTCACGGGTTGGGCAGAGGCCTTCCCCTGTAGGAC
ThrSerGlyIleSerValSerThrSerLeuGlyArgTyrPheHisGlyLeuGlyArgGlyLeuProLeu...Asp
ProGlnGlyPheGlnTyrLeuLeuValTrpValAspThrPheThrGlyTrpAlaGluAlaPheProCysArgThr
LeuArqAspPheSerIleTyr...SerGly...IleLeuSerArgValGlyGlnArgProSerProValGlyGln

AGAAAAGGCCCAAGAGGTAATAAAGGCACTAGTTCATGAAATAATTCCCAGATTCGGACTTCCCCGAGGCTTACA
ArgLysGlyProArgGlyAsnLysGlyThrSerSer...AsnAsnSerGlnIleArgThrSerProArgLeuThr
GluLysAlaGlnGluValIleLysAlaLeuValHisGluIleIleProArgPheGlyLeuProArgGlyLeuGln
LysArgProLysArg.....ArgHis...PheMETLys...PheProAspSerAspPheProGluAlaTyrArg

GAGTGACAATAGCCCTGCTTTCCAGGCCACAGTAACCCAGGGAGTATCCCAGGCGTTAGGTATACGATATCACTT
Glu...Gln...ProCysPheProGlyHisSerAsnProGlySerIleProGlyValArgTyrThrIleSerLeu
SerAspAsnSerProAlaPheGlnAlaThrValThrGlnGlyValSerGlnAlaLeuGlyIleArgTyrHisLeu
ValThrIleAlaLeuLeuSerArgProGln...ProArgGluTyrProArgArg...ValTyrAspIleThrTyr

GCAAACCCAGGAAACCCACCTCACATGGCCTGCTCTGTTGCCTATAGCCTTAAAAAGAATCTGCAACTTTCCCCA
385 395 405 415 425 435 445

AlaAsnProGlyAsnProProHisMETAlaCysSerValAlaTyrSerLeuLysLysAsnLeuGlnLeuSerPro
GlnThrGlnGluThrHisLeuThrTrpProAlaLeuLeuProIleAlaLeuLysArgIleCysAsnPheProGln
LysProArgLysProThrSerHisGlyLeuLeuCysCysLeu...Pro...LysGluSerAlaThrPheProLys

AAAAGCAGGACTTAGCCCATACGAAATGCTGTATGGAAGGCCCTTCATAACCAATGACCTTGTGCTTGACCCAAG
LysSerArgThr...ProIleArgAsnAlaValTrpLysAlaLeuHisAsnGln...ProCysAla...ProLys
LysAlaGlyLeuSerProTyrGluMETLeuTyrGlyArgProPheIleThrAsnAspLeuValLeuAspProArg
LysGlnAspLeuAlaHisThrLysCysCysMETGluGlyProSer...ProMETThrLeuCysLeuThrGlnAsp

ACAGCCAACTTAGTTGCAGACATCACCTCCTTAGCCAAATATCAACAAGTTCTTAAAACATTACAAGGAACCTAT
ThrAlaAsnLeuValAlaAspIleThrSerLeuAlaLysTyrGlnGlnValLeuLysThrLeuGlnGlyThrTyr
GlnProThr...LeuGlnThrSerProPro...ProAsnIleAsnLysPheLeuLysHisTyrLysGluProIle
SerGlnLeuSerCysArgHisHisLeuLeuSerGlnIleSerThrSerSer...AsnIleThrArgAsnLeuSer

CCCTGAGAAGAGGGAAAAGAACTATTCCACCCTTGTGACATGGTATTAGTCAAGTCCCTTCCCTCTAATTCCCCA
Pro...GluGluGlyLysGluLeuPheHisProCysAspMETValLeuValLysSerLeuProSerAsnSerPro
ProGluLysArgGluLysAsnTyrSerThrLeuValThrTrpTyr...SerSerProPheProLeuIleProHis
LeuArgArgGlyLysArgThrIleProProLeu...HisGlyIleSerGlnValProSerLeu...PheProIle

TCCCTAGATACATCCTGGGAAGGACCCTACCCAGTCATTTTATCTACCCCAACTGCGGTTAAAGTGGCTGGAGTG SerLeuAspThrSerTrpGluGlyProTyrProVallleLeuSerThrProThrAlaValLysValAlaGlyVal Pro...IleHisProGlyLysAspProThrGlnSerPheTyrLeuProGlnLeuArgLeuLysTrpLeuGluTrp ProArgTyrIleLeuGlyArgThrLeuProSerHisPheIleTyrProAsnCysGly...SerGlyTrpSerGly

42/64

GAGTCTTGGATACATCACACTTGAGTCAAATCCTGGATACTGCCAAAGGAACCTGAAAATCCAGGAGACAACGCT
GluSerTrpIleHisHisThr...ValLysSerTrpIleLeuProLysGluProGluAsnProGlyAspAsnAla
SerLeuGlyTyrIleThrLeuGluSerAsnProGlyTyrCysGlnArgAsnLeuLysIleGlnGluThrThrLeu
ValLeuAspThrSerHisLeuSerGlnIleLeuAspThrAlaLysGlyThr...LysSerArgArgGlnArg...

AGCTATTCCTGTGAACCTCTAGAGGATTTGCGCCTGCTCTTCAAACAACAACCAGGAGGAAAGTAACTAAAATCA
SerTyrSerCysGluProLeuGluAspLeuArgLeuLeuPheLysGlnGlnProGlyGlyLys...LeuLysSer
AlaIleProValAsnLeu...ArgIleCysAlaCysSerSerAsnAsnAsnGlnGluGluSerAsn...AsnHis
LeuPheLeu...ThrSerArgGlyPheAlaProAlaLeuGlnThrThrThrArgArgLysValThrLysIleIle

TAAATCCCCATGGCCCTCCCTTATCATATTTTTCTCTTTACTGTTCTTTTACCCTCTTTCACTCTCACTGCACCC
...<u>IleProMETAlaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProSerPheThrLeuThrAlaPro</u>
LysSerProTrpProSerLeuIleIlePhePheSerLeuLeuPhePheTyrProLeuSerLeuSerLeuHisPro
AsnProHisGlyProProLeuSerTyrPheSerLeuTyrCysSerPheThrLeuPheHisSerHisCysThrPro

CCTCCATGCCGCTGTATGACCAGTAGCTCCCCTTACCAAGAGTTTCTATGGAGAATGCAGCGTCCCGGAAATATT

ProProCysArqCysMETThrSerSerSerProTyrGlnGluPheLeuTrpArqMETGlnArqProGlvAsnIle

LeuHisAlaAlaVal...ProValAlaProLeuThrLysSerPheTyrGlyGluCysSerValProGluIleLeu

SerMETProLeuTyrAspGln...LeuProLeuProArgValSerMETGluAsnAlaAlaSerArgLysTyr...

GATGCCCCATCGTATAGGAGTCTTTCTAAGGGAACCCCCACCTTCACTGCCCACACCCATATGCCCCGCAACTGC

AspalaProSerTyrArgSerLeuSerLysGlyThrProThrPheThrAlaHisThrHisMETProArgAsnCys

METProHisArgIleGlyValPheLeuArgGluProProSerLeuProThrProIleCysProAlaThrAla

CysProIleVal...GluSerPhe...GlyAsnProHisLeuHisCysProHisProTyrAlaProGlnLeuLeu

TATCACTCTGCCACTCTTTGCATGCATGCAAATACTCATTATTGGACAGGAAAAATGATTAATCCTAGTTGTCCT

TyrHisSerAlaThrLeuCysMETHisAlaAsnThrHisTyrTrpThrGlyLysMETIleAsnProSerCysPro

IleThrLeuProLeuPheAlaCysMETGlnIleLeuIleIleGlyGlnGluLys...LeuIleLeuValValLeu

SerLeuCysHisSerLeuHisAlaCysLysTyrSerLeuLeuAspArgLysAsnAsp...Ser...LeuSerTrp

GGAGGACTTGGAGTCACTGTCTGTGGACTTACTTCACCCAAACTGGTATGTCTGATGGGGGTGGAGTTCAAGAT

<u>GlyGlyLeuGlyValThrValCysTrpThrTyrPheThrGlnThrGlyMETSerAspGlyGlyGlyValGlnAsp</u>

GluAspLeuGluSerLeuSerValGlyLeuThrSerProLysLeuValCysLeuMETGlyValGluPheLysIle

ArgThrTrpSerHisCysLeuLeuAspLeuLeuHisProAsnTrpTyrVal...TrpGlyTrpSerSerArgSer

CAGGCAAGAGAAAACATGTAAAAGAAGTAATCTCCCAACTCACCCGGGTACATGGCACCTCTAGCCCCTACAAA
GlnAlaArqGluLysHisValLysGluValIleSerGlnLeuThrArqValHisGlyThrSerSerProTyrLys
ArgGlnGluLysAsnMET...LysLys...SerProAsnSerProGlyTyrMETAlaProLeuAlaProThrLys
GlyLysArgLysThrCysLysArgSerAsnLeuProThrHisProGlyThrTrpHisLeu...ProLeuGlnArg

GGACTAGATCTCTCAAAACTACATGAAACCCTCCGTACCCATACTCGCCTGGTAAGCCTATTTAATACCACCCTC

GlyLeuAspLeuSerLysLeuHisGluThrLeuArqThrHisThrArqLeuValSerLeuPheAsnThrThrLeu

Asp...IleSerGlnAsnTyrMETLysProSerValProIleLeuAlaTrp...AlaTyrLeuIleProProSer

ThrArgSerLeuLysThrThr...AsnProProTyrProTyrSerProGlyLysProIle...TyrHisProHis

ACTGGGCTCCATGAGGTCTCGGCCCAAAACCCTACTAACTGTTGGATATGCCTCCCCCTGAACTTCAGGCCATAT

ThrGlyLeuHisGluValSerAlaGlnAsnProThrAsnCysTrpIleCysLeuProLeuAsnPheArgProTyr

LeuGlySerMETArgSerArgProLysThrLeuLeuThrValGlyTyrAlaSerPro...ThrSerGlyHisMET

TrpAlaPro...GlyLeuGlyProLysProTyr...LeuLeuAspMETProProProGluLeuGlnAlaIleCys

GTTTCAATCCCTGTACCTGAACAATGGAACAACTTCAGCACAGAAATAAACACCACTTCCGTTTTAGTAGGACCT

ValSerIleProValProGluGlnTrpAsnAsnPheSerThrGluIleAsnThrThrSerValLeuValGlyPro

PheGlnSerLeuTyrLeuAsnAsnGlyThrThrSerAlaGlnLys...ThrProLeuProPhe.....AspLeu

PheAsnProCysThr...ThrMETGluGlnLeuGlnHisArgAsnLysHisHisPheArgPheSerArgThrSer

43/64

AACTCCCAATGCATCAGGTGGGTAACTCCTCCCACACAAATAGTCTGCCTACCCTCAGGAATATTTTTTTGTCTGT

AsnSerGlnCysIleArqTrpValThrProProThrGlnIleValCysLeuProSerGlvIlePhePheValCys

ThrProAsnAlaSerGlyGly...LeuLeuProHisLys...SerAlaTyrProGlnGluTyrPheLeuSerVal

LeuProMETHisGlnValGlyAsnSerSerHisThrAsnSerLeuProThrLeuArgAsnIlePheCysLeuTrp

GGTACCTCAGCCTATCGTTGTTTGAATGGCTCTTCAGAATCTATGTGCTTCCTCTCATTCTTAGTGCCCCCTATG

GlyThrSerAlaTvrArgCysLeuAsnGlySerSerGluSerMETCysPheLeuSerPheLeuValProProMET

ValProGlnProIleValVal...METAlaLeuGlnAsnLeuCysAlaSerSerHisSer...CysProLeu...

TyrLeuSerLeuPheGluTrpLeuPheArgIleTyrValLeuProLeuIleLeuSerAlaProTyrAsp

ACCATCTACACTGAACAAGATTTATACAGTTATGTCATATCTAAGCCCCGCAACAAAAGAGTACCCATTCTTCCT

ThrIleTyrThrGluGlnAspLeuTyrSerTyrValIleSerLysProArgAsnLysArgValProIleLeuPro

ProSerThrLeuAsnLysIleTyrThrValMETSerTyrLeuSerProAlaThrLysGluTyrProPhePheLeu

HisLeuHis...ThrArgPheIleGlnLeuCysHisIle...AlaProGlnGlnLysSerThrHisSerSerPhe

TTTGTTATAGGAGCAGGAGTGCTAGGTGCACTAGGTACTGGCATTGGCGGTATCACAACCTCTACTCAGTTCTAC

PheValIleGlyAlaGlyValLeuGlyAlaLeuGlyThrGlyIleGlyGlyIleThrThrSerThrGlnPheTyr

LeuLeu...GluGlnGluCys...ValHis...ValLeuAlaLeuAlaValSerGlnProLeuLeuSerSerThr

CysTyrArgSerArgSerAlaArgCysThrArgTyrTrpHisTrpArgTyrHisAsnLeuTyrSerValLeuLeu

TACAAACTATCTCAAGAACTAAATGGGGACATGGAACGGGTCGCCGACTCCCTGGTCACCTTGCAAGATCAACTT

TyrLysLeuSerGlnGluLeuAsnGlyAspMETGluArgValAlaAspSerLeuValThrLeuGlnAspGlnLeu

ThrAsnTyrLeuLysAsn...METGlyThrTrpAsnGlySerProThrProTrpSerProCysLysIleAsnLeu

GlnThrIleSerArgThrLysTrpGlyHisGlyThrGlyArgArgLeuProGlyHisLeuAlaArgSerThr...

AACTCCCTAGCAGCAGTAGTCCTTCAAAATCGAAGAGCTTTAGACTTGCTAACCGCTGAAAGAGGGGGAACCTGT

<u>AsnSerLeuAlaAlaValValLeuGlnAsnArqArqAlaLeuAspLeuLeuThrAlaGluArqGlyGlyThrCys</u>

ThrPro...GlnGln...SerPheLysIleGluGluLeu...ThrCys...ProLeuLysGluGlyGluProVal

LeuProSerSerSerSerProSerLysSerLysSerPheArgLeuAlaAsnArg...LysArgGlyAsnLeuPhe

GATCGAATACAACGTAGAGCAGAGGAGCTTCGAAACACTGGACCCTGGGGCCTCCTCAGCCAATGGATGCCCTGG

<u>AspArqIleGlnArqArqAlaGluGluLeuArqAsnThrGlyProTrpGlyLeuLeuSerGlnTrpMETProTrp</u>

IleGluTyrAsnValGluGlnArgSerPheGluThrLeuAspProGlyAlaSerSerAlaAsnGlyCysProGly

SerAsnThrThr...SerArgGlyAlaSerLysHisTrpThrLeuGlyProProGlnProMETAspAlaLeuAsp

ATTCTCCCCTTCTTAGGACCTCTAGCAGCTATAATATTGCTACTCCTCTTTGGACCCTGTATCTTTAACCTCCTT

IleLeuProPheLeuGlyProLeuAlaAlaIleIleLeuLeuLeuLeuPheGlyProCysIlePheAsnLeuLeu
PheSerProSer...AspLeu...GlnLeu...TyrCysTyrSerSerLeuAspProValSerLeuThrSerLeu
SerProLeuLeuArgThrSerSerSerTyrAsnIleAlaThrProLeuTrpThrLeuTyrLeu...ProProCys

44/64

GTTAACTTTGTCTCTCCAGAATCGAAGCTGTAAAACTACAAATGGAGCCCAAGATGCAGTCCAAGACTAAGATC

<u>ValAsnPheValSerSerArqIleGluAlaValLysLeuGlnMETGluProLysMETGlnSerLysThrLysIle</u>

LeuThrLeuSerLeuProGluSerLysLeu...AsnTyrLysTrpSerProArgCysSerProArgLeuArgSer

...LeuCysLeuPheGlnAsnArgSerCysLysThrThrAsnGlyAlaGlnAspAlaValGlnAsp...AspLeu

TACCGCAGACCCCTGGACCGGCCTGCTAGCCCACGATCTGATGTTAATGACATCAAAGGCACCCCTCCTGAGGAA

TyrArqArqProLeuAspArqProAlaSerProArqSerAspValAsnAspIleLvsGlyThrProProGluGlu

ThrAlaAspProTrpThrGlyLeuLeuAlaHisAspLeuMETLeuMETThrSerLysAlaProLeuLeuArgLys

ProGlnThrProGlyProAlaCys...ProThrIle...Cys.....HisGlnArgHisProSer...GlyAsn

ATCTCAGCTGCACAACCTCTACTACGCCCCAATTCAGCAGGAAGCAGTTAGAGCGGTCGTCGGCCAACCTCCCCA

<u>IleSerAlaAlaGlnProLeuLeuArqProAsnSerAlaGlySerSer</u>...SerGlyArgArgProThrSerPro
SerGlnLeuHisAsnLeuTyrTyrAlaProIleGlnGlnGluAlaValArgAlaValValGlyGlnProProGln
LeuSerCysThrThrSerThrThrProGlnPheSerArgLysGlnLeuGluArgSerSerAlaAsnLeuProAsn

ACAGCACTTAGGTTTTCCTGTTGAGATGGGGG ThrAlaLeuArgPheSerCys...AspGlyGly GlnHisLeuGlyPheProValGluMETGly SerThr...ValPheLeuLeuArgTrpGly

45/64

LysLeuLeuGlnGluAsnLysGluGlnAlaIleThrLeuGluLysThrGlyAsn... PheTyrProGlnAlaGlnalaGln

ThrSerGlyIleSerValSerThrSerLeuGlyArgTyrPheHisGlyLeuGlyArgGlyLeuProLeu...Asp ArgLysGlyProArgGlyAsnLysGlyThrSerSer...AsnAsnSerGlnIleArgThrSerProArgLeuThr Glu...Gln...ProCysPheProGlyHisSerAsnProGlySerIleProGlyValArgTyrThrIleSerLeu ThrLeuArgLeuLysAlaThrValLeuArgGluGlyArgGluAsnGlu...AsnThrGlnArgThrSerLysLys AlaAsnProGlyAsnProProHisMETAlaCysSerValAlaTyrSerLeuLysLysAsnLeuGlnLeuSerPro LysSerArgThr...ProIleArgAsnAlaValTrpLysAlaLeuHisAsnGln...ProCysAla...ProLys ThrAlaAsnLeuValAlaAspIleThrSerLeuAlaLysTyrGlnGlnValLeuLysThrLeuGlnGlyThrTyr Pro...GluGluGlyLysGluLeuPheHisProCysAspMETValLeuValLysSerLeuProSerAsnSerPro SerLeuAspThrSerTrpGluGlyProTyrProValIleLeuSerThrProThrAlaValLysValAlaGlyVal GluSerTrpIleHisHisThr...ValLysSerTrpIleLeuProLysGluProGluAsnProGlyAspAsnAla SerTyrSerCysGluProLeuGluAspLeuArgLeuLeuPheLysGlnGlnProGlyGlyLys...LeuLysSer ...IleProMETAlaLeuProTyrHisIlePheLeuPheThrValLeuLeuProSerPheThrLeuThrAlaPro ${\tt ProProCysArgCysMETThrSerSerSerProTyrGlnGluPheLeuTrpArgMETGlnArgProGlyAsnIle}$ AspAlaProSerTyrArgSerLeuSerLysGlyThrProThrPheThrAlaHisThrHisMETProArgAsnCys TyrHisSerAlaThrLeuCysMETHisAlaAsnThrHisTyrTrpThrGlyLysMETIleAsnProSerCysPro ${\tt GlyGlyLeuGlyValThrValCysTrpThrTyrPheThrGlnThrGlyMETSerAspGlyGlyValGlnAsp}$ GlnAlaArgGluLysHisValLysGluValIleSerGlnLeuThrArgValHisGlyThrSerSerProTyrLys GlyLeuAspLeuSerLysLeuHisGluThrLeuArgThrHisThrArgLeuValSerLeuPheAsnThrThrLeu ValSerIleProValProGluGlnTrpAsnAsnPheSerThrGluIleAsnThrThrSerValLeuValGlyPro LeuValSerAsnLeuGluIleThrHisThrSerAsnLeuThrCysValLysPheSerAsnThrThrTyrThrThr ${\tt GlyThrSerAlaTyrArgCysLeuAsnGlySerSerGluSerMETCysPheLeuSerPheLeuValProProMET}$ Thr Ile Tyr Thr Glu Gln Asp Leu Tyr Ser Tyr Val Ile Ser Lys Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile Leu Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile Leu ProPheValIleGlyAlaGlyValLeuGlyAlaLeuGlyThrGlyIleGlyGlyIleThrThrSerThrGlnPheTyr TyrLysLeuSerGlnGluLeuAsnGlyAspMETGluArgValAlaAspSerLeuValThrLeuGlnAspGlnLeu

FIGURE 19.1

46/64

AsnSerLeuAlaAlaValValLeuGinAsnArgArgAlaLeuAspLeuLeuThrAlaGluArgGlyGlyThrCys
LeuPheLeuGlyGluGluCysCysTyrTyrValAsnGlnSerGlyIleValThrGluLysValLysGluIleArg
AspArgIleGlnArgArgAlaGluGluLeuArgAsnThrGlyProTrpGlyLeuLeuSerGlnTrpMETProTrp
IleLeuProPheLeuGlyProLeuAlaAlaIleIleLeuLeuLeuLeuPheGlyProCysIlePheAsnLeuLeu
ValAsnPheValSerSerArgIleGluAlaValLysLeuGlnMETGluProLysMETGlnSerLysThrLysIle
TyrArgArgProLeuAspArgProAlaSerProArgSerAspValAsnAspIleLysGlyThrProProGluGlu
IleSerAlaAlaGlnProLeuLeuArgProAsnSerAlaGlySerSer...SerGlyArgArgProThrSerPro
ThrAlaLeuArgPheSerCys...AspGlyGly

FIGURE 19.2

.

47/64

 ${\tt SerSerPheArgArgThrLysAsnArgProLeuProTrpArgArgLeuAlaThrAspPheThrHisLysProLys}$ ProGlnGlyPheGlnTyrLeuLeuValTrpValAspThrPheThrGlyTrpAlaGluAlaPheProCysArgThr GluLysAlaGlnGluValIleLysAlaLeuValHisGluIleIleProArgPheGlyLeuProArgGlyLeuGln SerAspAsnSerProAlaPheGlnAlaThrValThrGlnGlyValSerGlnAlaLeuGlyIleArgTyrHisLeu HisCysAla...ArgProGlnSerSerGlyLysValGluLysMETAsnGluThrLeuLysGlyHisLeuLysLys GlnThrGlnGluThrHisLeuThrTrpProAlaLeuLeuProIleAlaLeuLysArgIleCysAsnPheProGln LysAlaGlyLeuSerProTyrGluMETLeuTyrGlyArgProPheIleThrAsnAspLeuValLeuAspProArg GlnProThr...LeuGlnThrSerProPro...ProAsnIleAsnLysPheLeuLysHisTyrLysGluProIle ProGluLysArgGluLysAsnTyrSerThrLeuValThrTrpTyr...SerSerProPheProLeuIleProHis Pro...IleHisProGlyLysAspProThrGlnSerPheTyrLeuProGlnLeuArgLeuLysTrpLeuGluTrp SerLeuGlyTyrIleThrLeuGluSerAsnProGlyTyrCysGlnArgAsnLeuLysIleGlnGluThrThrLeu AlaIleProValAsnLeu...ArgIleCysAlaCysSerSerAsnAsnAsnGlnGluGluSerAsn...AsnHis LysSerProTrpProSerLeuIleIlePhePheSerLeuLeuPhePheTyrProLeuSerLeuSerLeuHisPro LeuHisAlaAlaVal...ProValAlaProLeuThrLysSerPheTyrGlyGluCvsSerValProGluIleLeu ${\tt METProHisArgIleGlyValPheLeuArgGluProProProSerLeuProThrProIleCysProAlaThrAla}$ IleThrLeuProLeuPheAlaCysMETGlnIleLeuIleIleGlyGlnGluLys...LeuIleLeuValValLeu GluAspLeuGluSerLeuSerValGlyLeuThrSerProLysLeuValCysLeuMETGlyValGluPheLysIle ${\tt ArgGlnGluLysAsnMET...LysLys...SerProAsnSerProGlyTyrMETAlaProLeuAlaProThrLys}$ $Asp.\dots Ile Ser Gin Asn Tyr MET Lys Pro Ser Val Pro Ile Leu Ala Tyr Leu Ile Pro Pro Ile Leu Ala Tyr Leu Ile Ala Tyr Leu Ile Le$ ${\tt LeuGlySerMETArgSerArgProLysThrLeuLeuThrValGlyTyrAlaSerPro...ThrSerGly His MET}$ PheGlnSerLeuTyrLeuAsnAsnGlyThrThrSerAlaGlnLys...ThrProLeuProPhe.....AspLeu $\textbf{LeuPheProIleTrpLys...ProIleProGlnThrSerProVal...AsnLeuAlaIleLeuHisThrGlnProModel and Market and$ ThrProAsnAlaSerGlyGly...LeuLeuProHisLys...SerAlaTyrProGlnGluTyrPheLeuSerVal ValProGlnProIleValVal...METAlaLeuGlnAsnLeuCysAlaSerSerHisSer...CysProLeu... ${\tt ProSerThrLeuAsnLysIleTyrThrValMETSerTyrLeuSerProAlaThrLysGluTyrProPhePheLeu}$ LeuLeu... GluGlnGluCys... ValHis... ValLeuAlaLeuAlaValSerGlnProLeuLeuSerSerThr $Thr Asn Tyr Leu Lys Asn \dots METGly Thr Trp Asn Gly Ser Pro Thr Pro Trp Ser Pro Cys Lys I le Asn Leu Lys Asn Lys Asn Leu Lys As$ ThrPro...GlnGln...SerPheLysIleGluGluLeu...ThrCys...ProLeuLysGluGlyGluProVal

FIGURE 20.1

48/64

TyrPhe...GlyLysAsnAlaValIleMETLeuIleAsnProGluSerSerLeuArgLysLeuLysLysPheGluIleGluTyrAsnValGluGlnArgSerPheGluThrLeuAspProGlyAlaSerSerAlaAsnGlyCysProGlyPheSerProSer...AspLeu...GlnLeu...TyrCysTyrSerSerLeuAspProValSerLeuTnrSerLeuLeuThrLeuSerLeuProGluSerLysLeu...AsnTyrLysTrpSerProArgCysSerProArgLeuArgSerThrAlaAspProTrpThrGlyLeuLeuAlaHisAspLeuMETLeuMETThrSerLysAlaProLeuLeuArgLysSerGlnLeuHisAsnLeuTyrTyrAlaProIleGlnGlnGluAlaValArgAlaValValGlyGlnProProGlnGlnHisLeuGlyPheProValGluMETGly

FIGURE 20.2

49/64

A la ProSerGlyGluGlnArgThrGlyHisTyrProGlyGluAspTrpGlnLeuIleLeuProThrSerProAsnLeuArgAspPheSerIleTyr...SerGly...IleLeuSerArgValGlyGlnArgProSerProValGlyGln LysArgProLysArg.....ArgHis...PheMETLys...PheProAspSerAspPheProGluAlaTyrArg ValThrIleAlaLeuLeuSerArgProGln...ProArgGluTyrProArgArg...ValTyrAspIleThrTyr ThrAlaProGluGlyHisSerProGlnGlyArgSerArgLys...METLysHisSerLysAspIle...LysSer LysProArgLysProThrSerHisGlyLeuLeuCysCysLeu...Pro...LysGluSerAlaThrPheProLys LysGlnAspLeuAlaHisThrLysCysCysMETGluGlyProSer...ProMETThrLeuCysLeuThrGlnAsp SerGlnLeuSerCysArgHisHisLeuLeuSerGlnIleSerThrSerSer...AsnIleThrArgAsnLeuSer LeuArgArgGlyLysArgThrIleProProLeu...HisGlyIleSerGlnValProSerLeu...PheProIle ProArgTyrIleLeuGlyArgThrLeuProSerHisPheIleTyrProAsnCysGly...SerGlyTrpSerGly ValLeuAspThrSerHisLeuSerGlnIleLeuAspThrAlaLysGlyThr...LysSerArgArgGlnArg... LeuPheLeu...ThrSerArgGlyPheAlaProAlaLeuGlnThrThrThrArgArgLysValThrLysIleIle AsnProHisGlyProProLeuSerTyrPheSerLeuTyrCysSerPheThrLeuPheHisSerHisCysThrPro SerMETProLeuTyrAspGln...LeuProLeuProArgValSerMETGluAsnAlaAlaSerArgLysTyr... CysProIleVal...GluSerPhe...GlyAsnProHisLeuHisCysProHisProTyrAlaProGlnLeuLeu SerLeuCysHisSerLeuHisAlaCysLysTyrSerLeuLeuAspArgLysAsnAsp...Ser...LeuSerTrp ArgThrTrpSerHisCysLeuLeuAspLeuLeuHisProAsnTrpTyrVal...TrpGlyTrpSerSerArgSer GlyLysArgLysThrCysLysArgSerAsnLeuProThrHisProGlyThrTrpHisLeu...ProLeuGlnArg ThrArgSerLeuLysThrThr...AsnProProTyrProTyrSerProGlyLysProIle...TyrHisProHis TrpAlaPro...GlyLeuGlyProLysProTyr...LeuLeuAspMETProProProGluLeuGlnAlaIleCys PheAsnProCysThr...ThrMETGluGlnLeuGlnHisArgAsnLysHisHisPheArgPheSerArgThrSer CysPheGlnSerGlyAsnAsnProTyrLeuLysProHisLeuCysLysIle...GlnTyrTyrIleHisAsnGln LeuProMETHisGlnValGlyAsnSerSerHisThrAsnSerLeuProThrLeuArgAsnIlePheCysLeuTrp TyrLeuSerLeuSerLeuPheGluTrpLeuPheArgIleTyrValLeuProLeuIleLeuSerAlaProTyrAsp HisLeuHis...ThrArgPheIleGlnLeuCysHisIle...AlaProGlnGlnLysSerThrHisSerSerPhe CysTyrArgSerArgSerAlaArgCysThrArgTyrTrpHisTrpArgTyrHisAsnLeuTyrSerValLeuLeu GlnThrIleSerArgThrLysTrpGlyHisGlyThrGlyArgArgLeuProGlyHisLeuAlaArgSerThr... LeuProSerSerSerProSerLysSerLysSerPheArgLeuAlaAsnArg...LysArgGlyAsnLeuPhe

FIGURE 21.1

50/64

IlePheArgGlyArgMETLeuLeuLeuCys...SerIleArgAsnArgHis...GluSer...ArgAsnSerArg
SerAsnThrThr...SerArgGlyAlaSerLysHisTrpThrLeuGlyProProGlnProMETAspAlaLeuAsp
SerProLeuLeuArgThrSerSerSerTyrAsnIleAlaThrProLeuTrpThrLeuTyrLeu...ProProCys
...LeuCysLeuPheGlnAsnArgSerCysLysThrThrAsnGlyAlaGlnAspAlaValGlnAsp...AspLeu
ProGlnThrProGlyProAlaCys...ProThrIle...Cys.....HisGlnArgHisProSer...GlyAsn
LeuSerCysThrThrSerThrThrProGlnPheSerArgLysGlnLeuGluArgSerSerAlaAsnLeuProAsn
SerThr...ValPheLeuLeuArgTrpGly

FIGURE 21.2

FIGURE 22.1

DOTTOADTATTOTODAADTTADDDAAATTTODDADAACADDDAAACADDTAADDDTAAD TOOTOOCATOOOTAATOOAAAATTAOOOTATAOOOOOAOAOTAAOOAAOA 20T000T0AT0T00A0A000TAT0AA0A000AATT00A00000CATATA0T0T0TT7TAT ADTTOOTOOBAAAOOOAAOOOTTOTTOOOOOOTTOOTOOTAAAOOOBAAATOBBATOOTTA TOAGOOOTTOGTOTATTAAAOOAATTTTAQAGAGOOGGATTATTOCOTTGAGOOGTOCA <u> OTOCTATTĐAOTTTTTTOTOAOĐTATTTTOTTAOAAOAĐĐTTOAAOĐTĐĐTOTOAOOOO</u> TOAAAATTOOOGAAAAOTTOOAAOOOOOAOTTATOOOTOTTATOOOOTTATOOOT TTDTDDDDDAADTTTTDTTDDADTADADDTDADDDDDDADATADDTAATTTDTDDD <u> TTĐAAĐADTTDADTADOODTDADADTDAĐAĐTDĐADĐATTDĐĐOTDTTJTAĐADDDTT</u> DOTO A DE LA COMPANA DE LA COM TOAAOOTOTAAAOOTOAOOOOAOOOOOTOTTAAOOOTOTAAOOOTOTAA DAAADBADCTCTADADDADCDCAAABABABATCTCAACTTCAACTTTAACTTTAACTTT TOCADADADADADADADATABATTABATTABATTABACCCCTCABACAGACCACAGGAC TOUTAATTOOAAOTOAAATOOAAOTOODOAAATTOTOOTTAAOAAOTOO DDADTATTTTODTAATATODDADDDDDTDTDDDADTDTTDTTAADDDTDDADDAD <u> 2299A22A2T22T295A222T22T22T2AA5T2TA222A4AAT29TTT72T</u> TTTOTAAAOOOTAOTOAGOGTAAOOOTOGTOTOATOOOTOGTAAOAOTTTTTOT TADESADDIEDASTODETASASTOTESTAAAASSTAAAASSTETTTTTAATASATOTA **DAADATDOTOTTTAADTTTDADĐIATAADADDĐIAAAATTTDDATAATAĐTTDAA** ADTDAADTTDTDAAAATDDAAAATTDTTDTDTDDATTDDDTTTTDTDDDTTADD OTTODOOGACAOTOACTOR A SECULIDAD TO TO THE SECOND OF THE SE ADADDOADTTATTABTDDBDDBDBDBDBDBTDADTATTTBTBBTTDDDTTDTBADABA <u>ADDETCOAAAACCETEGTTTACAETACTCECACACACTTCTCTCAGETEGTTTTTCCC</u> AAADADADTTOTTOTOADADAAATAAADTDDADDADTDDDDDDDADTDTTTTTT 22T2A8T282TT222T2TAT2222A22228A4AAATAT22TAAA222A2D2AT2A22TT 22222T22AAA2T286T27TT22TTAAA8T8TT72AATTA828A8T2AATT2TA222 <u>DETOTTETTTABLETTADDADCTABLEABTDAATTDDFTGTTETDDETAAAAETE</u>

PCT/FR99/01513

CTGCTACAGCACGGGCTTCTAAAACCTATAAACTCTCCATACAATTCCCCCATTTTACCT GTCTAAAAACCAGATAAGTCTTACAGGTTAGTTCAGAATCTGCACCTTATCAACCAAATT <u>GTTTTGCCTATCCACCCTGTAGCACCCAACTCGTACACTCTTTTGTCCTCAATGCCTTCC</u> <u>CCCACAACTCACTATTCCGTTCTTGATCTTAAAGATGCTTTTTTCACTATTCCCCTGCAC</u> <u>CCCTCATCCCAGCCTCTCTTTGCTTTTACCTGGACTGACCCTGACACCCATCAGTCCCAG</u> <u>CAGCTTACCTGGGCTGTACTGCCGCAAGGCTTCAGGGACAGCCCTCATTACTTCAGCCAA</u> <u>GCTCTTTCTCATGATTTACTTTCTTTCCACCTCTCTGCTTCTCACCTTATTCAATATATT</u> <u>GATGACCTTCTACTTTGTAGCCCCTCCTTTAAATCTTCTCAACAAGACACCCTCCTGCTC</u> <u>CTTCAACATTTGTTCTCCAAAGGATATCGGGTATCCCCCTCCAAAGCTCAAATTTCTTCT</u> <u>CCATCTGTTACATACCTCGGCATAATTCTTCATGAAAACACATGTGCTCTCCCTGCCAAT</u> TGCGTCTCCAACTGATCTCTCAAATCCCAACCTCTTCTACAAAACAACAACTCCTTTCCC TCCTAGGCATGGTTGGATACTTTTGCCTTTGGATACCTGGTTTTGCCATCCTAACAAAAT <u>CATTATATAAACTCACAAAAGGAAACCTAGCTGACCCCATAGATTCTAAATCCTTTCCCC</u> <u>ACTCCTCTTTCCATTCCTTGAAGACAGCTTTAGAGACTGCTCCCACACTAGCTCTCCCTG</u> TCTCATCCCAACCCTTTTCATTACACACAGCCGAAGTGCAGGGCTGTGCAGTCGGAATTC TTACACAAGGACCGGGACCATGCCCTGTAGCCTTTTTGTCCAAACAACTTGACCTTACTG TTTTAGGCTCGCCATCATGTCTCCATGCGGTAGCTTCCGCTGCCCTAATACTTTTAGAGG CCCTCAAAATCACAAACTATGCTCAACTCACTCTCTACAGCTCTCACAACTTCCAAAATC TATTTTCTTTCTCACACCTGACGCATATACTTTCTGCTCCCCGGCTCCTTCAGCTGTATT CACTCTTTGTTGAGTCTCCCACAATTACCATTCTTCCTGGCCCAGACTTCAATCTGGCCT CCCACATTATTCTGGATACCACACCTGACCCTGATGATTGTATGTCTCTGATCTACCTGA CATTCACCCCATTTCCCCATATTTCCTTCTTTTCTGTTCCTCATGTTGATCACATTTGGT TAGAATCTTCCACATCATTGAGGCTACTGCTCTGCCCCCCTCCACTACCTCTCAGC <u>AAGCCGAACTGATTGCCTTAACTCGGGCCTTCACTCTTGCAAAGGGACTACACGTCAATA</u> TTTATACTGACTCTAAATATGCCTTCCATATCTTGCACCACCATGCTGTTATATGGGCTG <u>AAAGAGGTTTCCTCACTACGCAAGGGTCCTCCATCATTAATGCCTCTTTAATAAAAACTC</u> TTCTCAAGGCTGCTTTACTTCCAAAGGAAGCTGGAGTCACACACTGCAAGGGCCACCAAA AGGCGTCAGATCCCATTACTCTAGGAAATGCTTATGCTGATAAGGTAGCTAAAGAAGCAC CTAGCGTTCCAACTTCTGTCCCTCATGGCCAGTTTTTCTCCTTCCCATCAGTCATTCCCA CCTACTCCCCCATTGAAACTTCCGCCTATCAATCTCTTCTCACACAAGGCAAATGGTTCT TAGACCAAGGAAAATATCTCCTTCCAGCCTCACAGGCCCATTCTATTCTGTCATCATTTC ATAACCTCTTCCATGTAGGTTACAAGCCACTAGTCCACCTCTTAGAACCTCTCATTTCCT TCCATCGTGGAAACATATCCTCAAGGAAATCACTTCTCAGTGTTCCATCTGCTATTCTAC TACCCCTCAGGGATTGTTCAGGCCCCCTCCCCTCCCTACACATCAAGCTCGGGGATTTGC <u>CCCTGCCCAGGACTGGCAAATTGACTTTACTCACATGCCCTGAGTCAGGAAACTAAAATA</u> <u>CCTCTTGGTCTGGGTAGACACTGTCACTGGATGGGTAGAGGCCTTTCCCACAGGGTCTGA</u> <u>GAAGGCCACTGCAGTCATTTCTTCCCTTCTGTCAGACATAATTCCTTGGGTTGGCCTTCC</u> <u>CACCTCTATACAGTCCAATAACGGAGCAGCCTTTATTAGTCAAATCACCTGAGCAGTTTT</u> ${f TCAGGCTCTTGGTATTCAGTGGAACCTTCGTACCCCTTACTGTCCTCAATCTTCAGGAAA}$ <u>GGTAGAATGGACTAATGGTCTTTTAAAAACACACCCCACCAAACTCAGCCTCCAACTTAA</u> AAAGGAGGATAGAGCCCAAAAACTCGCAACCAAGCTAGTAATTATGCTGAACCCCCTTGG GCACTCTCTAATTGGATGTCTTAGGTCCTCCCAAATCTTAGTCCTTTAATATCTGTTTTT CTCCTTCTCTTATTCGGACCTTGTGTCTTCCGTTTAGTTTTTCAATTCATACAAAACCGC ATCCAGGCCATCACCAATCGTTCTATACAATAAATGCTCCTTCTAACAACCCCACAATAT CGCCCTTACCACAAAATCTTCCTTCAGCTTAATCTCTCCCACTCTAGGTTCCCATGCCG CCCATAATCCCTCTCGAAGCAGCCCTGAGAAACATAGCCCATTATCTCTCCATACCACCC

FIGURE 22.2

<u>AAGAAGACAGCAATGTCAGGCCTCTGAGCCCAAGCCATCATATCCCCTGTGACCTGCACA</u> TATACATCCAGATGGCCTGAAGTAACTGAAGAATCACAAAAGAAGTGAAAATGGCCTGTT <u>CCTGCCTTAACCGATGACATTCCACCACTGTGATTTGTTCCTGCCCCACCTTAACTGAGC</u> <u>AATTAACCTTGGGAAATTCCTTCTCCTGGCTCAAAACCTCCCCCACTGAGCACCTTGTGA</u> CCCCTGCCCCTCCACTACCCACCCAAATCCTATAAAATGGCCCCACCCCATCTCCCTTAG <u>CTGACTCCTTTTTTGGACTCAGCCCGCCTGCACCCAGGTGAAATAAACAGCCTTGTTGCT</u> <u>CACACAAAGCCTGTTTGGTGGACTCTCTTCACAGGGAC</u>GGGGGTGACAACAACACGGACA CCTGTACAGACACAGAGGGGGGGGCTCCAAGCCGAGAGAAGGAAACCCCATGTGCAGTG GAAAAGTGGTTGATTATACTGGGAGGCTGGAGGAGGCGGTGTCTGATTTGCACAGGGCCC AGGGGATTGGGTTGACCAGGTGTATCATTCATGTACCCCGCAAAAAAACCTGGCCCTCCCA CCTCAGCCCTTTAATATGCAAATGTGGGTTGCCATGATGTTCTGAAAACACATGAATTAT $\tt CTGGAGGGGGCCATGACACTTGGTACATGTGCTGACAAGAAGAGGGTGGGAATCGCCATG$ GTGGCCATGTTGGGTGGACCTAGTTTTTAATAGCCTGCATTTGCATATCAAAGTTTGCTG GCCTGGCTCTTTAAGCTGTCTTTTCTGTTAGAAAAGGAATGGTTTGGAATGGGTGAGGGT TGCTTCTTATTACAAGAAATTTCCAAAAACCTTTACTCTTTCTAGCTGCCAAAAAACTA TTTCTTAATAACTTATGTATTACCATAATTAGGCAGCACCAAAGATCCCTGCAGGTCAGA CCACTGCAATTAACATGCTGGCTTTACTGCTGATTATGGTAGCTGCATCCACCTAGCCTC TCATATTGCAACTGCCTGACCTCTGCCACCCCACGAGCCACTTATCCCCACTTATAATCA GCCCATTTCGATTGTAACATCTGCCACTTATTCCCGACGTTGTGGTATATCCTATAGATG AATTCATCAACATCCATTCCAACACCACCTCTCTTGCCTTCCTATACTCTCTGGAGAGT GAATTACTGAGTCACATGATCTTCACTGCAGTCATTTGTGGCTATGTGACATAGTTCTGG ACAGTGAACATAGACAGAAGTCCCTGGGGCGGCTTCCTTTCTGGGATGAGGGCAAAACG

FIGURE 22.3

GATCTCTTGATCCCAGGAGGTCAAGGCTGCAATGAGCTAAGATCAAGCCACTGCATTCCA AGGGCCTTTGACCACTCTTGAGTAGAAGACTCGAGAAGAACAAAGTAGAAGGCCAGAGAA AACACACACACACACAAACCTCATCTGGAATGAAAAAAACATAATGCATTTGGTTTCT GGTTCCTTAGGCTGTTATGGAACAACCAAAGAACATTATTTTGGTTTCTGAGGTCAGAAC TATTTTATTCCCCTCAAGCACACTATGCTTATGGTTTGAGGGAGAATGAGAAATAGGAAA CTAGGAACAGGCTGAAATGGTCTAATCTTGACCATCTAATTCTGCAGTGTCTTATTCTCA TTCTAAAAGAGAATGGTTATATTCGCTGTTCTAGCATAAAAAGTAATGATAAAAATAAAA GATCCCGTATTACCAGACAATAATCCCCTAGACTGTTTTAATGCTTGGTTGAGTATTTGC TTATGATCTCAGACTTTAAAAGATGGTCTCCCCCTATGGTGAAGCTTGTTAATTATGTAG GCATCATTAATGTCTGTTTACTTATCAAAATTTTATCATTGTTAGTTGTATTACTACTTG ACAGTCCAATTTATTTAATTGAAAAGATTGGTTAACATTTTATAGTCAAAGTAATTGTTT CCTGTGTTTTTCCTGTTTAG<u>GTTATTGGAGTGATGAGTAAAGAATACATACCAAAGGGC</u> <u>ACACGTTTTGGACCCCTAATAGGTGAAATCTACACCAATGACACAGTTCCTAAGAACGCC</u> $\underline{AACAGGAAATATTTTTGGAGG}GTAAGTAAGGGAAATTTCTTCAGACCCATTAAATGTTAG$ GAAAAATGGAGCTAAAAGAGCTGGGTGGCTCACCTTTCTCATCCTGTGCTGAGAAATGC TGGGGCTCACCCATAAGTATCCAGCATCCCCATGGACACAGGGAATTCTGAACAAATGTG ATGAAACCGATGAAATGTCTGGCCTGTAGGTGGTTAGTGATGGAGATACGGGCTATATGT GAATCTTGATTTTGCAATTCATTAGAGCTTTGTAATGAAAGGAAACAGTTTGTTGCTTG CTTTAAGGATAGGTTCATTTGCATTTCTCCGCAAGGAAGTAGTAATGAGTTACCAAGCCT TAGATTTCACCCCTTTTTGATTTCTTGCTGACTTAACTTTAATTGAATGGAAGAGTTATC ACAAATGAATTATCTTTTTGGTTTTTTTTTTTTTTGAGATGGAGTCTCACTCTGTCACCAG GCTGGAGTGCAATGGCATGATCTCGGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCAGGTTCAAGCAA TTGTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTAGCTGGGACTAAGGTGCGCGCCACCATGCCCAGTTA ATTTTTGTATTTTAGTAGAGACGGGGTTCCACTATGTTGGCCATGATGGTCTCGATCTC TGGACCTCGTGATCCGCCCACCTTGGCCTCCCAAAGTGCTGGAATTACAGGCAAGAGCCA TAGCTGGAAGATGGGTTGAGGGGAATGGAGGACCACAGAACTAGTCCTATTTAAATACAT GTGCATGGTAAAATGATTCCATTTGACAATAGGTTAATTATCTCATAGCATAAGGAAAAT CAGTACAATTTCCTTTGCTATATTAGGGTTAGAAAGGCCCCCAGAGGTGAACCAATTAGA TGGAATCCTTGAATAAAACACTGGATTAGCAGTGAACAGAAAAAAGTCAGATTGCTTTCC TTCTTCCCATAGATGTCTCAGGGATATTTAGTTTCCTCAGAAGATAAAGAATTTAGTAAG CGTTTTTTTGTGCATACTTACATGAAATGTACATTATTTGAATTCTTTAAAAAGAAACAG CTGCATGATAACAAAAATTGTGTTATGCTTGCTTTAGCTGGTATTTTTGCCTAGAACGAT TATATCGTTCGGACAAGAAGCTATTCCTAAGAAACAATATTTTTAATCCAGGAAGTTTTT CATTTTTAGAAATTTATCTTACTATTTCCCAAGCAAAAGAGGGTAGTTACAGATTCACTA AGAATCATGTGCTCACAATTTTTATTTAATAATTATTCCTCCTTAAAAATATATTAATCAC CTGACTTACAATGGTGGAACCATGAGTGCATTTTTGCCTTTATTGTCAATAACGTCTTCT CAGAAGTGAGCCACAAAGGTGCATAGTTCTTGGAGTTAAAGGTCTGAATTAAGACAATCC AGCATAAGTCTCATTAATGTGTGATTATTTTGAGAAAAGGCAAGAAGTACCTAAGAATCT TTCCTTGGGAGGATTTATTTGAATCAGTCTTTCACATGCAAAGGATATTGTAGAACATCT TACACTGCCAAAGAAGGGATGTTCAAGTTGAGAAACCAGTGACATTTCTTGTAACTGTAC TATGAATCAGCGCATTTTAATCTTCTAGATAATATATGGAAGTGCAGGAAGGTGGTAGGA CATTGCTGTTTTTAAATGAGGATACAGTAAATTGCAGTCCGAGGAAGGCTAACTGGAATC AACATACCCGTAGCTTTAGAAAGCAGTTTCCGCACCAGCGAAGAGTACAAGAGCGATGGA

GCAGAATTCACCCAGCCTTGTTCCATTTTCTCTTAACAAAACACACCGCAAAAGCTCTCA CAAGCTGCTTTGATGAAGCCACATGTATTTCCCCCTTCACAATTTACAGGAAGTTACTCT TAAAAGAAAGTGATTCTGGTGTTTACCGCCTGTGTTAAAGGGACAGAGTTCCTTTTTATT TCTGATAACGTTTGAGCGAAATACAGAAACTATCTGTAGACTAGCATAGTCGGTACGTGA GTAAGGAAAAGCAATAACCTGCTGTCCGGTGAGCACAAAATTCCTGCTACGAACAGTGCC TTACTGCTGCTTGGAGACTGCAAGTCGCAGATCACACTAGGTATTGACTGATTGTATAAG GAAATTTCTTAAAGTCTAAAGTAAAGGTGGTACCTCCTAAAAAGAGGGGGAAGAGAGAAAA CTTTGTGTGGAAGGATAAGGAGTGTTTTATAGTTTCAGTAAGAGTGTACGTTTTAATTT TTCTTCTTCCTCTGCCTCTTTGCCAAGTAGCCTGAGTGCATCTGTTATCCAGAAGTAGTA TTACTCTAGGACAAACTTCAAATTCTTCATTCTGCGTTGCCTTTAAGGAACAACATACTT CCTCCTCCCAGATAAGGGGTTCCCTTCCCTCCTTTGCATTGAAAGGAAAGTGCAAGTCTG GACATGTTTATCAAGAGGAAAAGTGACTTCTCAGTAATAGACTGTCAAATTCGGGCTGCT ACAAAAAGGCAAGGTTCCAAGTATTCATATGAACAAGTGTTACTTTAGGACTTGGAGGGT TGGGGGTGGAGGATGTTTGCATAGTTGAAGCCTTGGGCGGGGGTGTAGGAAACGGCGAGT ACAGAGGCCATAGAAAAAGCTAAGACTCAGTTTGACGTCGTCAGCCGGCTTGGTCTTCTA CCCAGTGACTCAAAGCACTAAAAGTCAGCATAATCGGAACTGAAGTCAGTAGCATCGCCC ATTTGCCATTCACTGCAGTAGCAAAAGTAGTACTCTGTGGTGGGTTAATCGGTTTGAGGC AGCTCCTTAAATGAACATTTGTGTTTCATTTTTCTGTTATTTTCCCGAACATGAAAAGAC GATAAAACTGAAATGGAAAAGGTAACTGACAAAAGTGTGCCTTACCTGTTTCCGCCCTGA TTTCTGCTGATTCAAGACTATTCTGGCTAAACTGATTGGATTCTTTTTCTAACTAGGCAG TAGGGGATCAGAAATCACACAGGTACCGGCTGTGTTTATTCTGAGAGGTGCTGGGGAGC TTTGGGTCTGACTTCCTTTTACATGCCTGTCTTCTCTTTTTGGACAGATCTATTCCAGAGG **GGAGCTTCACCACTTCATTGACGGCTTTAATGAAGAGAAAAGCAACTGGATGCGCTATGT** <u>GAATCCAGCACACTCTCCCCGGGAGCAAAACCTGGCTGCGTGTCAGAACGGGATGAACAT</u> CTACTTCTACACCATTAAGCCCATCCCTGCCAACCAGGAACTTCTTGTGTGTATTGTCG GGACTTTGCAGAAAGGCTTCACTACCCTTATCCCGGAGAGCTGACAATGATGAATCTCAG TAAGTGGATTACAGAACAAAAAAAAAAAAATGCCAGTAATGTCGGTTCTGCCCCTTTGA ACTAATAACATGTTGTTTAATTATACGGCTTTGTCATGTGTTGGATGAAGTAGGTGGCTT AAGCTAGGGACTAGGAAGAGGGAAAAACATTTTTTGAGTCCCTATTAACTATTAGGAAACT TGATCATTTAAAAGTATATATATATGAGGAGCTACCTTGAGTTTTGAATTCAGGATGT TACAGGAAGAATATATGTCCAATTCTAATTTATCCAAAAGCAGTTGGGAGAATTACAGG GATTGGTCCAGACATGCTGCGTATGCAAGGTATAGCCCTCATCTGTGGTACTTTGGCAGG GCTTAGACTGCATCAAAATATTTATAGATGTACATTTGAGTGTACAGTTAGGATCTGATG TGGAACATTGTAAGATCATTGCTAGAAAAACTTTGTCATAATTTTTCAATATTATTCTAA ATCTCTTGATCAGTATTATAGTAGCCACCTATCACTTTATCTTAACAAATTCTCAATTCC GCAGAGGGCTGCATCATTTTGGTCATTCTCAAGTGATCTCTTTGAGCAATTTAAGAATTG CCATAAGATTCTAACCTCTGCTGTAACTATGGTTGTGTTCTTGGTTAGACCACTAAAT CTTATTAGCAGTTTTAAAAATTATTCCTTTTGGTTTAGAAGTTAAGACTAAATGCTGAAG TTTTTGTAACTTTTGGTTTTGATATCATTTCAAACTTAAGAAAACATTTGAAGAAAAGGA CAAAGAATTTCCACTTACCCTTTACCCAGGTTTACCAGTTATTGATAAGTATATCCATTT GCTTTACCAGAAGGCTAACTTGTTTTAGTTCTCATTTTCACCTTTGAGACATTTGGAATA AATATCAATGTTAACATAAATTGGAATTTTGACTTTGATTTTAGGACCAATGAACAAGCC TTCATTTTACTTGATCTCCCTTAAGATTGCAAGATTGTGTTTGCAGTTTTTCTGAAAATC TGGGGCTATAAAAGCATCAGGACCTCCCCCGTAGGGGAGGTCGTGTTTTGGGGTCCTTA CACAACAGGTTACCCTTGAGCTTCAGGAAAAGAACTGGCTCTCAGTTCCCCAGTTCCAGC TTAATGGGTCTAATTAGGTCCTGACCAAAAAGGTGGCAGTTCTTTTCCCTCATGTCTCTT CAGCGCTCCCCGAGACTCTGGAGACTCTGTCATATCCCTAGGGCTGAGCCTCCCAGGAAC CATTCGGCTGTTGTGGCATCTGTGTATGCCATGCCCAGTGCTGAGGACCTAGTAACAAAC

GACAAATGCACAGGCACAGTGGCATTTTTGTGGAACTCGTATTCCAGCTGTGCGTCTCAG AAGAAGCGCACAGCTCCCTGGCTTTCTTAACATAGTGAGCCACTTCCACTTAAGGGT CTCCTTACATTCCTTGAGTTTAATCATTCATGGATTCAGAGGAAAGTCTTTTGATTTTTG GAAACTTTTTTGCATGCTTCCCGCACCCTGTGCCAATCAAGGGAAGGGTTTAAAGGCCTG GCGTTTTTATTCCTCAAAGAAAGGTTTTGCACAGTATTTTAAGGTTCAAGTGCTTCTACT TATTTATGCAGTATGTCCCCTTTTATTTTGGCAGAATTTTTTCTAAATGGTGGTTTAACA TTTTCAAGCACATTTCATTGTCCAATATTCATAGTAAAGAATGAGAGTTAACAATAACCA GTCACATTAAAACAAGATTCCTGCTGCCAGTTGTGAAACCGGTTGTCTTAGGCGTGGCAG CTGATGATTGAGACTGTGATCAGGAAAATTTCCACTATTTCATCAGGCCTAATAGGTAGA TTGTGTCTCCAAATGAACTGTGTTGGGTTTCCATGCTTAAAGCACAATAGAGGTGGTGCA ${\tt AGAATCTCCATGAGGGCTTAAATGGCAGTGATGGTTCAGGCGGTAGAGTTTGGAGAAGAA}$ GGGATTTGAAACAAACCAAAGGAAAGAAAGTAAGTAGCCAGAAATCACAAAATGGCATT TTTCTAAAAACAAAGGAAAAGGAATAAAAGAACTAATAAGTTTGAAACCCCTACCCCTCC CAGTTGACCAAATTATAGACTTCTAAATGTTAATCTGCTTTCTCAGTTTCAGTTGAAAAG TTATAGATCGAAAATGTGAGTCGGCATAATTAAGCCATTCGGAGTCTTCAGAAGCAGTTC ACTOTTGAAATGACTCCGTCCGCCTACAGCCATTTAAGATTTCAGAACAAAAACAGATCT ${\tt TGATTTCTTTTCATGTTAACTCAAGCTGTTGCTGAGTGGGAGAGTCAGAAATGACACC}$ AGCTCCACTGATTACTCAGCTGCTGAAGGATGATTTTTTAAAATGCACCTTTACTGTATA TGGACTTCCTAATTTCCACCTGTAGAGCATCTTAGGGAGGCTAACATGTCACTCTGGATG TTCTTTTAGAATAAGATGCAAATCTATTTTTCTGAAGGCATTAGAGATAGCAAACATTTA TTGTGAGTTTACTATACTAGGCACTGTGCTAAGTGTTTTGCATAGAAAGTTTAAAATT CTGGCTTTTTTGTTGGCCCAATCATAAGTTTCATATCAGTTCAACATTCAAATTATATTA ${\tt AGGTACTTAAGAAGAATCCCTGGCTAAATGTGAGGGCAGTGCCACAGATGGACTGAAAC}$ TGGAAGCCACTGGAAAAAATATGAGACTTAGATACATAATTTGAGTAAAAATGGCTCAAA GTCATGAGGGTAAAGTTTTTTGTATTTCCATTTTATTCGAGCGGCATCGTTTTTAAAAAT CATTATGAATTTGACCCTATATAGATGTTTCCAAATAATTCTTTTTCACCTTCATAAAAT TCCTTCCTGTGGCTGTGAGATGCCTTGCCTATCAGTTTTCAAGCTTAGTTGTCTTTCTCA AGAAATCCCTCTCCCTCAGCAAGCTTTCCATCACGGCCCCCCCGTCAGCATCTTCCCTGA ${\tt TAGCGTTCTTCTCTGTGTTTATTCTGGGGCTTCAGGCTCGCCCAGGAGGAACTGATAACC}$ GCTGGCAGGAGATAACATTCTCTAAGGGGCTCTCAAATTGGAATCGAATCCCTCAAGCCA GTCAGCCTAGAGAATACATTTAAAGGGTTCAGTTCTGGAGTTTCACAGAGTTCATTTCTA GACCTATCAGATAGCAAGTGTGGAGTTCTTTCTCAACTAAATTCAAGCAGAGACATTTTT TAGACGATGAAGGATATTTGCACAAAGGCTTCAGCATGATCCCCCAAACCTGCTGCCTCT GAAGGCATCTCCACACATTGACAGCCAATGCCTTCAGTGCGTTCCTAGGGCAGGTGTCCT GGCTTGAGTGACTGTCCTCCAATAATCAGAGCTCAAACTAAACATCGTATGTTTTACTTT TGGTTTCCAGGCAAGGCTGAGCAGGGAATTTTCAGTTTTCCCTGCCCAGATGGGTGTTTT CTAGAACTGTCCTCATTGCTGCTGTTCCTAAATAGTATCTTTACCAAGTAATAACGTGCC GTCTTTGGGAATAAGTGCTTTCCTCTTAGCCTGTTCTGTTTTCTTGGGTGCGCTAAGTAA TTGAACTGGCTCAGGAAGTACCTATTGTGGTTTGGCAGAGGTGACTGTCACGCCTTGTGA TAGGCTGTCTGCACATCGCGAGGAAGGTGGTATTCACTTCGCTAAGCTCCTTGGCATAGG CAGTTTGAACAGGGCTTTATCAAATTCGTATTCAACAAGAGTAGAAGCGAAAATTGATGA CTGTGTATTACTTGAAATGAGTCTTAATCTTTCACATTTAGTTCTCAGGGTATGCTGATT TCCTTTAGGTAAACCATGAACATCAGAAAGACTTTTATTAACCTATGACAGGGTCCCCAC

AGAGTTTTGCTCTTGTTGCCCAGTCTGGAGTGCAATGGCACAATCTCGGCTCACCACAAC CTCCACCTCCCAGATTCAAGCGATTCTTCTGCCTCAGCCTCCCAAGTAGCTGGGATTACA GGTGTGCGCCACCACGCCCAGCTAATTTTGTATTTTTAGTAGAGATGGGGTTTCTCCATG TTGGTCAGGCTGGTCTCGAACTTCCGACCTCAGGTGATCCGCCCACCTCGGCCTCCCAAA GTGCTGGGATTACAGGCAAGAGCCACTGCATCCAGCTTAGGCTATCTTACTCCAGCCTAA ACAGCAATTTTCTATCATAAGGTCTGTACTAATGAAAACAGAATCACCCAAGGCTGCTGT TTGTTCTGTCTGTCCCATTGTCCGCATTTTGCTGAGGAGGAAACGGAACTGCACTTT TGAGTGAGTGGCCCAGAGCCTTCTAGAATGAGAGTGCGTTGGAAGCCAGATATGTGGCGA TTGTGTCGCCAGCTGTTACTCAGGTTTTCTCAAGAAGGAGGAGCAACTTTGGCAGTTTTG ${\tt CTTCAGTTCTCTAGCCCTCTGTGTAATCGCCCCTTTTTCTTTATTTCAG}{\underline{{\tt CACAAACAC}}}$ <u>AGAGCAGTCTAAAGCAACCGAGCACTGAGAAAAATGAACTCTGCCCAAAGAATGTCCCAA</u> AGAGAGAGTACAGCGTGAAAGAAATCCTAAAATTGGACTCCAACCCCTCCAAAGGAAAGG ACCTCTACCGTTCTAACATTTCACCCCTCACATCAGAAAAGGACCTCGATGACTTTAGAA <u>GACGTGGGAGCCCCGAAATGCCCTTCTACCCTCGGGTCGTTTACCCCATCCGGGCCCCTC</u> TGCCAGAAGACTTTTTGAAAGCTTCCCTGGCCTACGGGATCGAGAGACCCACGTACATCA CTCGCTCCCCATTCCATCCTCCACCACTCCAAGCCCCTCTGCAAGAAGCAGCCCCGACC <u>AAAGCCTCAAGAGCTCCAGCCCTCACAGCAGCCCTGGGAATACGGTGTCCCCTGTGGGCC</u> CCGGCTCTCAAGAGCACCGGGACTCCTACGCTTACTTGAACGCGTCCTACGGCACGGAAG <u>GTTTGGGCTCCTACCCTGGCTACGCACCCCTGCCCACCTCCCGCCAGCTTTCATCCCCT</u> CGTACAACGCTCACTACCCCAAGTTCCTCTTGCCCCCCTACGGCATGAATTGTAATGGCC TGAGCGCTGTGAGCAGCATGAATGGCATCAACAACTTTGGCCTCTTCCCGAGGCTGTGCC <u>CTGTCTACAGCAATCTCCTCGGTGGGGGGCAGCCTGCCCCACCCCATGCTCAACCCCACTT</u> CTCTCCCGAGCTCGCTCCCCTCAGATGGAGCCCGGAGGTTGCTCCAGCCGGAGCATCCCA <u>GGGAGGTGCTTGTCCCGGCGCCCCACAGTGCCTTCTCCTTTACCGGGGCCGCCGCCAGCA</u> TGAAGGACAAGGCCTGTAGCCCCACAAGCGGGTCTCCCACGGCGGGAACAGCCGCCACGG CAGAACATGTGGTGCAGCCCAAAGCTACCTCAGCAGCGATGGCAGCCCCCAGCAGCGACG <u>AAGCCATGAATCTCATTAAAAACAAAAGAAACATGACCGGCTACAAGACCCTTCCCTACC</u> CGCTGAAGAAGCAGAACGGCAAGATCAAGTACGAATGCAACGTTTGCGCCAAGACTTTCG GCCAGCTCTCCAATCTGAAGGTAGGCCTTGAGAGAGAGCAGTCCAAGGGGCTGTGAGTGC ATGCTTGTGTTTTTAGCTTGCTTTCCATGGGGTATCGATTGCATTTGCAGTAGTAT GAGCCCCGGTTGGGGATAGTGGGTATGGATTCCGCCTGGCTTTTGCCACTTCTAGCTCT TTGACTTTGGACAAGTGACTTCCCTTCTCCTGATTTTCTTCTGAATAATAAAAAAATTAG GGGTTTGGACTAGAAGATTAGGTGAAACTCCCTGCTAGCCTGTGATTTTTGTGCTTTTAA GAAAAACACCATTCTGAAAACATGAAGATTTCTTCTTTTTAAGACTGTCTTGATGCTTTT CTTAAGATATTTGCATCAACACTTGAGTCTTGGAGCAGAAATGTTAGGTCTCAGAGCCAG CTTGAGAGCAGAGCTAACACATGTGGCTTCTTCCCAGGTCCACCTGAGAGTGCACAGTGG AGAACGGCCTTTCAAATGTCAGACTTGCAACAAGGGCTTTACTCAGCTCGCCCACCTGCA <u>GAAACACTACCTGGTACACACGGGAGAAAAGCCACATGAATGCCAG</u>GTGCGCAGTATTTT CTGGGTAGACCTTCTGACCTTTGTAGAAAATGTCTGTGAGTCACCCTCCCATGTCCTATA TAGCCCGTAGTTAAAGCCAACACCAGATTCTGCGTTGTCCCATCCTGGACTGATGGCACT TGGGTGGGAAAATGGTAGGGGAAATAAACAGCCCCTCGTGTGCTGTGTGCCCACATCCCC CCGTTTGCTTAATACCACACTGGAGGTGCCACAAGGAGGCTTCTCACCTCCTAGGTTGCT GGGCGTTGGCCGGTAAGCCTGCCCCTCCCGTTGGCAACTCTTAATCTTCTGGCCTTCCTG TCTCCCTTCCCTGCTCTCTCCCCTACACTGTAGGTCTGCCACAAGAGATTTAGCAG CACCAGCAATCTCAAGACCCACCTGCGACTCCATTCTGGAGAGAAACCATACCAATGCAA GGTGTGCCCTGCCAAGTTCACCCAGTTTGTGCACCTGAAACTGCACAAGCGTCTGCACAC CAAGGTTCACCTGAAAGGGAACTGCGCTGCGCCCCGGCGCCTGGGCTGCCCTTGGAAGA TCTGACCCGAATCAATGAAGAAATCGAGAAGTTTGACATCAGTGACAATGCTGACCGGCT <u>CGAGGACGTGGAGGATGACATCAGTGTGATCTCTGTAGTGGAGAAGGAAATTCTGGCCGT</u>

GGTCAGAAAAGAAAGAAAGAAACTGGCCTGAAAGTGTCTTTGCAAAGAAACATGGGGAA TGGACTCCTCTCAGGGTGCAGCCTTTATGAGTCATCAGATCTACCCCTCATGAAGTT <u>GCCTCCCAGCAACCCACTACCTCTGGTACCTGTAAAGGTCAAACAAGAAACAGTTGAACC</u> <u>AATGGATCCTTAAGATTTTCAGAAAACACTTATTTT</u>GTTTCTTAAGTTATGACTTGGTGA GTCAGGGTGCCTGTAGGAAGTGGCTTGTACATAATCCCAGCTCTGCAAAGCTCTCTCGAC AGCAAATGGTTTCCCCTCACCTCTGGAATTAAAGAAGGAACTCCAAAGTTACTGAAATCT TATATACTTATTTACACCTGTGTCTATATATTTGCCCCTGTGTATTTTGAATATTTGTGT GGACATGTTTGCATAGCCTTCCCATTACTAAGACTATTACCTAGTCATAATTATTTTTTC AATGATAATCCTTCATAATTTATTATACAATTTATCATTCAGAAAGCAATAATTAAAAAA GTTTACAATGACTGGAAAGATTCCTTGTAATTTGAGTATAAATGTATTTTTGTCTTGTGG CCATTCTTGTAGATAATTTCTGCACATCTGTATAAGTACCTAAGATTTAGTTAAACAAA TATATGACTTCAGTCAACCTCTCTCTAATAATGGTTTGAAAATGAGGTTTGGGTAATT GCCAATGTTGGACAGTTGATGTTCATTCCTGGGATCCTATCATTTGAACAGCATTGTA CATAACTTGGGGGTATGTGCGGGATTACCCAAGAATAACTTAAGTAGAAGAAACAAGA AAGGGAATCTTGTATATTTTTGTTGATAGTTCATGTTTTTCCCCCAGCCACAATTTTACC CACCGCCTGCCCTCCCCACCGAGTCCTGTGGCCATTCAGAGCGGCCACATGACTTTTGC ATCCATTGTATTATCAGAAAATGTGAAGAAGAAAAAATGCCATGTTTTAAAACCACTGC GAAAATTTCCCCAAAGCATAGGTGGCTTTGTGTGTGTGCGATTTGGGGGCTTGAGTCTGG TGCACAAACATGGTGCTCTACCAGGAAGGATTCGAGGTAGATAGGCTCAGGCCACACTTT AAAAACAAACAAAAAAAAAAAAACGGGTATTCTAGTCATCTTGGGGTAAAAGCGGG AAGTTGTTCAACAACAGTTACCTCATTGAGTGTGCCAGTAGTGCAGGAAATGATGTCTT ATCTAATGATTTGCTTCTCTAGAGGAGAAACCGAGTAAATGTGCTCCAGCAAGATAGACT TTGTGTTATTCTATCTTTTATTCTGCTAAGCCCAAAGATTACATGTTGGTGTTCAAAGTG TTTATAACCACTTAAATTGTGAGCCAAGCCATGTAAAAGATCTACTTTTTCTAAGGGCAA TCACAATCACGTCGGTATGATTGGGCACCCTTGCCTACTGTAAGAGACCCTAAAACCTTG GTGCAGTGGTGGGGACCACAAACAACCAGGGAGGAAGAGATACATCATTTTTAGTATT AAGGACCATCTAAGACAGCTCTATTTTTTTTTTTTGCCACTTTATGATTATGTGGTCACACC CAAGTCACAGAAATAAAAAACTGACTTTACCGCTGCAATTTTTCTGTTTTCCTCCTTACT AAATACTGATACATTACTCCAATCTATTTTATAATTATATTTGACATTTTGTTCACATCA ACTAATGTTCACCTGTAGAAGAGAACAAATTTCGAATAATCCAGGGAAACCCAAGAGCCT TACTGGTCTTCTGTAACTTCCAAGACTGACAGCTTTTTATGTATCAGTGTTTTGATAAACA CAGTCCTTAACTGAAGGTAAACCAAAGCATCACGTTGACATTAGACCAAATACTTTTGAT TCCCAACTACTCGTTTGTTCTTTTTTCTCCTTTTTGTGCTTTCCCATAGTGAGAATTTTTAT AAAGACTTCTTGCTTCTCACCATCCATCCTTCTCTTTTCTGCCTCTTACATGTGAATG TTGAGCCCACAATCAACAGTGGTTTTATTTTTTCCTCTACTCAAAGTTAAAACTGACCAA

PCT/FR99/01513

GTCTGGACTTGTGGTGCGCTGCCAGGGATCCGCAGCGTTGCCGGTTGTATTCGCTGGATACCAGAGGGCG GAAGTGCAGCAGGGTTCAGCTCCGACCTCCGCGCCGGTGCTTTTTGCGGCTGCGCGGGCTTCCTGGAGTC CTGCTACCGCGTCCCGCAGGACAGTGTGTCAGGCGGGCAGCTTGCCCCGCCGCCCCCACCGGAGCGCGGA ATCTGGGCGTCCCCACCAGTGCGGGGGGCCGGAAGGAGCCATAGCTTGGAGTAGGTTTGGCTTTGGT TGAAATAAGAATTTAGCCTGTATGTACTGCTTTAACTCCTGGAAGAATGACAGATGACAAAGATGTGCTT CGAGATGTGTGGTTTGGACGAATTCCAACTTGTTTCACGCTATATCAGGATGAGATAACTGAAAGGGAAG CAGAACCATACTATTTGCTTTTGCCAAGAGTAAGTTATTTGACGTTGGTAACTGACAAAGTGAAAAAGCA CTTTCAGAAGGTTATGAGACAGAGACATTAGTGAGATATGGTTTGAATATGAAGGCACACCACTGAAA TGGCATTATCCAATTGGTTTGCTATTTGATCTTCTTGCATCAAGTTCAGCTCTTCCTTGGAACATCACAG TACATTTTAAGAGTTTTCCAGAAAAAGACCTTCTGCACTGTCCATCTAAGGATGCAATTGAAGCTCATTT TATGTCATGTATGAAAGAAGCTGATGCTTTAAAACATAAAAGTCAAGTAATCAATGAAATGCAGAAAAAA GATCACAAGCAACTCTGGATGGGATTGCAAAATGACAGATTTGACCAGTTTTGGGCCATCAATCGGAAAC TCATGGAATATCCTGCAGAAGAAAATGGATTTCGTTATATCCCCTTTAGAATATATCAGACAACGACTGA AAGACCTTTCATTCAGAAGCTGTTTCGTCCTGTGGCTGCAGATGGACAGTTGCACACACTAGGAGATCTC CTCAAAGAAGTTTGTCCTTCTGCTATTGATCCTGAAGATGGGGAAAAAAAGAATCAAGTGATGATTCATG GAATTGAGCCAATGTTGGAAACACCTCTGCAGTGGCTGAGTGAACATCTGAGCTACCCGGATAATTTTCT TCATATTAGTATCATCCCACAGCCAACAGATTGAAGGATCAACTATTTGCCTGAACAGAATCATCCTTAA ATGGGATTTATCAGAGCATGTCACCCTTTTGCTTCAATCAGGTTTGGTGGAGGCAACCTGACCAGAAACA CTTCGCTGCTGCAAGCCAGACAGGAAAAAGATTCCATGTCAGATAAGGCAACTGGGCTGGTCTTACTTTG CATCACCTCTGCTTTCCTCCACTGCCATCATTAAACCTCAGCTGTGACATGAAAGACTTACCGGACCACT GAAGGTCTTCTGTAAAATATAATGAAGCTGAAACCTTTGGCCTAAGAAGAAAATGGAAGTATGTGCCACT CGATTTGTATTTCTGATTAACAAATAAACAGGGGTATTTCCTAAGGTGACCATGGTTGAACTTTAGCTCA TGAAAGTGGAAACATTGGTTTAATTTTCAAGAGAATTAAGAAAGTAAAAGAGAAATTCTGTTATCAATAA CTTGCAAGTAATTTTTTGTAAAAGATTGAATTACAGTAAACCCATCTTTCCTTAACGAAAATTTCCTATG CCTCTAAATATGTTTTGTCATTTAATAACATACAGTTTTGTCACTTTTCAAGTACTTTCTGACTCACATA CAGTAGATCACTTTTTACTCTGTTTTACCATTTTGACTGGTCGTCATTGGCATGGGGTGGATATAGGGCA TAGGATTACTTGTCTCAGAAGCTGTCATAGAATTTCTTGCTGCCAATTAAAAAACCTGTGTTCTTTACAC TTGGCTCCAGGTCTAATTTTTCACTGTGGTCCCTGGCAGCCAGTCTTTTGAAGTTTAAAGATTACCTGTC TCTTGACTGCAGTACCTTTTCTTTAATTTTTACCAAAAATATCCAGAGGTTACTGGAGTTCTTATTCAAT ATAAGGAAAGTTTGCTGCACTTTATTACCAAGCCTCTGGGATTTTACCAGTCAAACATATTTGTGCATTA CATTTCATTTCTTGTGAGCTAGCTGGCTGTCCATATTGAATGTTGACCCATTTGAGTACGCTAAAAGGCT TACAGTATCAGACACGATCATGGTTTTAGATCCCATAATAAAAATGRATGTTTTTCTTATAAAAAATTAT ACAAATGCTGAAGTGAGATTCTACTATTGTTCATTGCTTCCTTTTCTTTTTCCTTTTTGCGATTTTCACTG ATTAATAGCACATTTCTTCACAAAATTAGATAAAGTTGGTCAAAGACCAGATATTCTGGAATGGAAATTG TAAAGCTTAATCAAAAAGAATAGCCAGTACAGCATACAATCTCAGAAACTTAGAAGCAAGTAGAAAATAA TTGGTTGATGTAAACGAAAGTGCCATTTTAGTAAAGGCAGGAAAAAAATAGCAATATTTGAGTTATGTAA GGATAAAAAATCCACTGACTTGTATTTTTGCACAAGAGGCTGGTCTGAATATGATTGTTCACATTAAGAG TGTTTATTCGTCGGTTCATTTTGGGGATTTTCCCCCTTGATGTTTTGACAGATTGAAGTGAGCTTTAGTG AGCAAAAGGATCAGAATGCAGGGAACACTAAGCTGTGATGAAGAAAGTGTGGTAAAAAGCCAGAGTAGTT TTATACAGACAAAACCAGTGTCAGGCCTTTGCAGTAGGCTTGAGTGAACTTCTGATCTAGATTTGAAAGT TCTAATCCCAGGTAAGTCAAGCCTACAATGCCCTAGAGGAAGAGTAAAACCAGAAATTCATGCTGGCTTA AATAATCTATTTTGTTTCTTTTCATTTGAATATTTAAATTTTATGGTTTATTAAAAAATTAAATAAAAA AGAAAAAAAAAAAAAAA

FIGURE 24

GAATTCCGGGAAGCCAGACGGTTAACACAGACAAAGTGCTGCCGTGACACTCGGCCCTCCAGTGTTGCGG AGAGGCAAGAGCAGCGCGCACCTGTCCGCCCGGAGCTGGGACGCGCGCCCCGGGCCGGACGAAG ${\tt CGAGGAGGACCGCCGAGGCTGCCCCCAAGTGTAACTCCAGCACTGTGAGGTTTCAGGGATTGGCAGAGG}$ GGACCAAGGGGACATGAAAATGGACATGGAGGATGCGGATATGACTCTGTGGACAGAGGCTGAGTTTGAA <u>GAGAAGTGTACATTGTGAACGACCACCCCTGGGATTCTGGTGCTGATGGCGGTACTTCGGTTCAGG</u> <u>CGGAGGCATCCTTACCAAGGAATCTGCTTTTCAAGTATGCCACCAACAGTGAAGAGGTTATTGGAGTGAT</u> <u>GAGTAAAGAATACATACCAAAGGGCACACGTTTTGGACCCCTAATAGGTGAAATCTACACCAATGACACA</u> <u>GTTCCTAAGAACGCCAACAGGAAATATTTTTGGAGGATCTATTCCAGAGGGGAGCTTCACCACTTCATTG</u> <u>ACGGCTTTAATGAAGAGAAAAGCAACTGGATGCGCTATGTGAATCCAGCACACTCTCCCCGGGAGCAAAA</u> <u>CCTGGCTGCGTGTCAGAACGGGATGAACATCTACTTCTACACCATTAAGCCCCATCCCTGCCAACCAGGAA</u> <u>CTTCTTGTGTGTATTGTCGGGACTTTGCAGAAAGGCTTCACTACCCTTATCCCGGAGAGCTGACAATGA</u> TGAATCTCACACAAACACAGAGCAGTCTAAAGCAACCGAGCACTGAGAAAAATGAACTCTGCCCAAAGAA <u>TGTCCCAAAGAGAGAGTACAGCGTGAAAGAAATCCTAAAATTGGACTCCAACCCCTCCAAAGGAAAGGAC</u> <u>CTCTACCGTTCTAACATTTCACCCCTCACATCAGAAAAGGACCTCGATGACTTTAGAAGACGTGGGAGCC</u> <u>CCGAAATGCCCTTCTACCCTCGGGTCGTTTACCCCATCCGGGCCCCTCTGCCAGAAGACTTTTTGAAAGC</u> TTCCCTGGCCTACGGGATCGAGAGACCCACGTACATCACTCGCTCCCCATTCCATCCTCCACCACTCCA AGCCCCTCTGCAAGAAGCAGCCCCGACCAAAGCCTCAAGAGCTCCAGCCCTCACAGCAGCCCTGGGAATA <u>CGGTGTCCCCTGTGGGCCCCGGCTCTCAAGAGCACCGGGACTCCTACGCTTACTTGAACGCGTCCTACGG</u> CACGGAAGGTTTGGGCTCCTACCCTGGCTACGCACCCCTGCCCACCTCCCGCCAGCTTTCATCCCCTCG <u>TACAACGCTCACTACCCCAAGTTCCTCTTGCCCCCCTACGGCATGAATTGTAATGGCCTGAGCGCTGTGA</u> <u>GCAGCATGAATGGCATCAACAACTTTGGCCTCTTCCCGAGGCTGTGCCCTGTCTACAGCAATCTCCTCGG</u> TGGGGGCAGCCTGCCCCACCCCATGCTCAACCCCACTTCTCTCCCGAGCTCGCTGCCCTCAGATGGAGCC <u>CGGAGGTTGCTCCAGCCGGAGCATCCCAGGGGAGGTGCTTGTCCCGGCGCCCCACAGTGCCTTCTCCTTTA</u> <u>CCGGGGCCGCCAGCATGAAGGACAAGGCCTGTAGCCCCACAAGCGGGTCTCCCACGGCGGGAACAGC</u> <u>CGCCACGGCAGAACATGTGGTGCAGCCCAAAGCTACCTCAGCAGCGATGGCAGCCCCCAGCAGCGACGAA</u> **GCCATGAATCTCATTAAAAACAAAAGAAACATGACCGGCTACAAGACCCTTCCCTACCCGCTGAAGAAGC** <u>AGAACGGCAAGATCAAGTACGAATGCAACGTTTGCGCCAAGACTTTCGGCCAGCTCTCCAATCTGAAGGT</u> <u>CCACCTGAGAGTGCACAGTGGAGAACGGCCTTTCAAATGTCAGACTTGCAACAAGGGCTTTACTCAGCTC</u> <u>GCCCACCTGCAGAAACACTACCTGGTACACACGGGAGAAAAGCCACATGAATGCCAGGTCTGCCACAAGA</u> <u>GATTTAGCAGCACCAGCAATCTCAAGACCCACCTGCGACTCCATTCTGGAGAAAACCATACCAATGCAA</u> <u>GGTGTGCCCTGCCAAGTTCACCCAGTTTGTGCACCTGAAACTGCACAAGCGTCTGCACACCCGGGAGCGG</u> <u>ACTGCGCTGCGGCCCCGGCGCCTGGGCTGCCCTTGGAAGATCTGACCCGAATCAATGAAGAAATCGAGAA</u> <u>GTTTGACATCAGTGACAATGCTGACCGGCTCGAGGACGTGGAGGATGACATCAGTGTGATCTCTGTAGTG</u> <u>GAGAAGGAAATTCTGGCCGTGGTCAGAAAAGAGAAAGAAGAAACTGGCCTGAAAGTGTCTTTGCAAAGAA</u> <u>ACATGGGGAATGGACTCCTCTCAGGGTGCAGCCTTTATGAGTCATCAGATCTACCCCTCATGAAGTT</u> <u>GCCTCCCAGCAACCCACTACCTCTGGTACCTGTAAAGGTCAAACAAGAAACAGTTGAACCAATGGATCCT</u> TAAGATTTTCAGAAAACACTTATTT

FIGURE 25

CGCCGCTTCCTCGCCGGAGCACAGGACCAGGCCCCGCTGCTGCTGCCGATGCGGCCCGGA CACTTTTAGCTGGGCGGAGGGCTGGAGAGCCGGGGGCCGCGAGAACCGCCAGCGAGCTGTGCCGAGAG $\verb|CCGCGCCGACCCGCTGCGATCAGGGACAGGCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCGCCTATGGATCTATT| \\$ <u>CGACTTTTTCAGAGACTGGGACTTGGAGCAGCAGTGTCACTATGAACAAGACCGTAGTGCACTTAAAAAA</u> <u>AGGGAATGGGAGCGGAGGAATCAAGAAGTCCAGCAAGAAGACGATCTCTTTTCTTCAGGCTTTGATCTTT</u> TTGGGGAGCCATACAAGGTAGCTGAATATACAAACAAGGTGATGCACTTGCCAACCGAGTCCAGAACAC <u>CCAAAGAATTCTGTGCCCCAGAATCCCAACAACAAAAATGAACCAAGCTTTTTTCCAGAACAAAAGAACA</u> <u>GAATAATTCCACCTCACCAGGATAATACCCATCCTTCAGCACCAATGCCTCCACCTTCTGTTGTGATACT</u> <u>GAATTCAACTCTAATACACAGCAACAGAAAATCAAAACCTGAGTGGTCACGTGATAGTCATAACCCTAGC</u> <u>ACTGTACTGGCAAGCCAGGCCAGTCTCAAG</u> CCAAACTGGAAGACTTCTTTGTCTACCCAGCTGAACAGCCCCAGATTGGAGAAGTTGAAGAGTCAAACCC **ATCTGCAAAGGAAGACAGTAACCCTAATTCTAGTGGAGAAGATGCTTTCAAAGAAATCTTTCAATCCAAT** <u>TCACCGGAAGAATCTGAATTCGCCGTGCAAGCGCCTGGGTCTCCCCTAGTGGCTTCCTCTTTATTAGCTC</u> <u>CTAGCAGTGGCCTTTCAGTTCAAAACTTCCCACCAGGGCTTTACTGCAAAACAAGCATGGGGCAGCAAAA</u> <u>GCCAACTGCATACGTCAGACCCATGGATGGCCAGGACCAGGCACCGGACATCTCACCAACACTGAAACCT</u> <u>CCAGTTCAAAGACTAAACTGCCAAAGTTCACCATCCTCCAAACAAGTGAAGTAAGCCTTCCCAGTGATCC</u> <u>AAGCTGTGTTGAAGAAATCTTGCGGGAGATGACCCATTCCTGGCCTACTCCTCTCACTTCCATGCATACT</u> <u>GCTGGACACTCTGAGCAGGACCCTTTTCCATCCCAGGACAGGAATCGCAGCATCTGACCCCAGGATTCA</u> <u>CCTTACAAAAGTGGAATGACCCAACCACCAGAGCTTCTACAAAGTCAGTGTCTTTCAAATCGATGCTTGA</u> <u>GGATGACCTGAAGCTGAGCAGTGATGAAGATGACCTTGAGCCTTGAAGACCTTGACCACTCAGTGCACT</u> <u>CTCCCCAGCCCCACCTGCAGTGCAAGCCAGCGGGGTTCTGGCAGCTCCAGCGAATCGGAGAGCAGCTC</u> <u>TGAGTCGGATTCAGACACTGAAAGTAGCACCACTGACAGCGAATCTAATGAGGCACCTCGTGTGGCAACT</u> <u>CCAGAGCCTGAGCCACCCTCAACCAACAAGTGGCAACTGGATAAATGGCTTAACAAAGTGACATCCCAGA</u> <u>ACAAGTCTTTTATTTGTGGCCCAAATGAAACACCCATGGAGACTATTTCTCTGCCTCCTCCAATCATCCA</u> CTCCTCAGTCTCATTAGGGAGAAAGCCCGTCCACGGCCCACTCAGAAAATTCCAGAAACAAAGGCTTTGA <u>AGCATAAGTTGTCAACAACTAGTGAGACAGTGTCTCAAAGGACAATTGGGAAAAAACAGCCCAAAAAAGT</u> <u>TGAGAAGAACACCAGCACTGACGAGTTTACCTGGCCCAAACCAAATATTACCAGCAGCACTCCCAAAGAA</u> <u>AAAGAAAGTGTGGAGCTTCATGACCCACCAAGAGGCCGCAACAAAGCCACTGCCCACAAACCAGCCCCTA</u> <u>GGAAAGAACCAAGACCTAACATCCCTTTGGCTCCCGAGAAGAAGAAGTACAGAGGGCCTGGCAAGATTGT</u> <u>GCCAAAGTCTCGGGAATTCATTGAAACAGATTCATCTACATCTGACTCCAACACAGATCAGGAAGAGACC</u> <u>CTGCAAATCAAAGTCCTGCCTCCGTGCATTATTTCTGGAGGTAATACTGCCAAATCCAAGGAAATCTGTG</u> <u>GTGCCAGCCTGACCCTCAGCACCTTAATGAGTAGCAGTGGCAGCAACAACAACTTATCCATCAGTAATGA</u> <u>AGAGCCAACATTTTCACCTATTCCTGTCATGCAAACTGAAATCCTGTCCCCTCTGCGAGATCATGAGAAC</u> <u>CTGAAAAACCTCTGGGTGAAGATTGACCTTGACTTCTCTAGAGTACCTGGCCACAGCTCACTCCATG</u> <u>CAGCACCTGCCAAGCCAGACCACAAGGAGACTGCCACAAAACCCCAAGCGTCAGACAGCTGTCACAGCTGT</u> <u>GGAGAAACCAGCCCTAAGGGCAAACGTAAGCACAAGCCAATAGAAGTTGCAGAGAAGATCCCTGAGAAG</u> <u>AGCCTCCCAACACTAGAGAAAATAATTCATCCAGGAGAGCAAATAGAAGAAAGGAAGAAAAACTATTTCC</u> <u>TCCTCCACTTTCCCCACTGCCAGAGGACCCTCCACGCCGCAGAAATGTCAGTGGCAATAATGGTCCCTTT</u> <u>GGTCAAGACAAAAACATCGCCATGACTGGACAAATCACATCTACCAAACCTAAGAGAACTGAAGGCAAAT</u> <u>TCTGTGCTACTTTCAAAGGGATATCGGTAAATGAGGGAGACACTCCAAAAAAGGCATCCTCTGCCACCAT</u> <u>CACTGTCACCAATACTGCTATTGCCACTGCTACTGTCACTGCCATTGTCACCACCACCACTGTCACA</u>

GCTACTGCCACCGCCACCACCACCACCACCACTACCATTTCCACCATCACCATCACCATCA <u>CTACTGGCCTCATGGATAGCAGTCACCTGGAGATGACGTCCTGGGCGGCTCTGCCCCTTCTATCCAGCAG</u> <u>CAGCACTAATGTCCGGAGACCCAAGCTCACTTTTGATGACTCGGTTCACAATGCTGATTATTACATGCAA</u> <u>GAAGCTAAGAAGCTGAAGCACAAAGCTGATGCACTGTTCGAGAAATTTGGCAAAGCTGTGAATTATGCTG</u> <u>ATGCCGCCTCTCCTTCACTGAATGTGGCAATGCCATGGAACGCGACCCTCTGGAAGCAAAGTCCCCATA</u> CACCATGTACTCTGAGACTGTGGAGCTCCTCAGGTATGCAATGAGGCTGAAGAACTTTGCAAGTCCCTTG <u>GCTTCGGATGGGGACAAAAAGCTAGCAGTACTATGCTACCGATGTTTATCACTCCTCTATTTGAGAATGT</u> TTAAGCTGAAGAAGGACCATGCTATGAAGTACTCCAGATCACTGATGGAATATTTTAAGCAAAATGCTTC **AAAAGTCGCACAGATACCCTCTCCATGGGTAAGCAATGGAAAGAACACTCCATCCCCAGTGTCTCTCAAC** <u>AACGTCTCCCCCATCAACGCAATGGGGAACTGTAACAATGGCCCAGTCACCATTCCCCAGCGCATTCACC</u> <u>ACATGCTGCCAGCCACGTCAACATCACTAGCAATGTGTTACGGGGGCTATGAACACTGGGATATGGCCGA</u> <u>CAAACTGACAAGAAAACAAAGAATTCTTTGGTGATCTGGACACGCTGATGGGGCCTCTGACCCAGCAC</u> <u>AGCAGCATGACCAATCTTGTCCGCTACGTTCGCCAAGGACTGTTTGGCTGCGCATCGATGCCCACTTGT</u> GTAAAAAACAGAAGTCATTGTAAGTTGACACTACAACTTAAGGGCAGTGTACGTTTTATTACTTAGTCAT TTTTTTTTTTTTAGCATTTGATATGCATTTCTCAGATTCCACCATCTTTTTGTGCTTTATGGAATGACAG TCCCTACAATATTGTTTTAAGCCCACACTACCCAAAACAAAGAATGGGAAGCACTTGTGATAAAGACAGG CTCCTGAGAAATGCAACAAGTGGTCTTACATATACATGAGAACTTAGACACAAGGGACCATCCCCCAAAC TCTACTCTTATACCCAGAAAAGAACATATTTCAGAATCTGTCAAACTTTTGTGTATCCCACAGATTCAAT CTTCAGGTGAGAATTTTCATTGTCAAAACCCACTGGTTAGATGTTGTAGCAACATCATAAAATCAAGAGT ATCAAGAAAATAAATGAGCATAGCAATGCTACTCTTAAAAAGATGCTATGCCACACCAGAGGACTTT CTTGTTAGCATCCCTTTCCTGATTCCCTATTTTGTTAATTTTAATGATAAGAAGAAAGGGTGACATTTAT TTTGACAAGTTTTAGGCATCAGCTGGCATCAGTGTTTTTCAACTCCATTATTTGAAGTGTAAATCCTCAC ATGCTACACTCTAGACTTACAAGTGGGAGTTAAGAGAGGTCTGGAAAGTGTCCAACAAGGAATTCACACC TCTGCCTCCTTTGCAACAACAACATTTACACAGTTGGTAAGTGGGTCCATAACTGGCAGGATTTTTAAAT TGTATTTTGCTCAAATCTATGGGAACAAAAGTCAAGGTATCACCTAGAAGTAATGATATACAGTTTT $\tt CTTCCTAGTGGCTTGAAAATCTGGACTTCCTCAATTATTATTCACATTTTCTCTCTTATAGGTTTTCTGT$ TACAATTACTCCTTTTATTAAAGTCCATATTATTGTGAATCATTTCCATGAAAATTTCTAAGAAAACTCC AAACTCTCTAAATAGTAGCTAACTTTTATTTTTTTAAAATGAGTCGTGGGGTAGTGCTTCACCTTGAGAT GCTTTGAAAGACCCTAAACATTGGGAACCATTCACCTAATTTGGAGACATTTCTCACTGGTTGTGACTA CCCCCTTATGATCCTTCACATTCATTTTATGTCCCTAAACATCACAATGTAAATATCATTTTTGATGTTC GGTATATAATTCCATGTAGCCTTTAATATGCTGGGTTATCAAATTCTGTTCACTGAGTTATGACCAGATA GAAACAGCAGGTGATGACTCTGCACTCTCATTGTCAAGGTTAGCTATATCCCCAGTTGCAAAACAGCCAG ACTTGAGCTGTGCTCTGGTCATCTTTGAGTTTAAGGCCTTTTGTTGTATAAGGCTGTGGAAGTTGTACTC CAATGGCTGAAGCCATGTTGTTAATATGGCTGATGGGAGCATCCCTGCAGCTGAACCCAGCACTTTTTAT GCTCCCACTGTGGTTGAGCTTTATGTTTACAGTCTCAGCAACACTTATGCATCCAAACACTCACAAA TGAAACCTGAAAGAATCTTTTCTGAGCCTCTTAAAAGAGGAAAATGATGATAACATTAAAGACTCTGAAC ACCCAAGGTTGGTGTCACATATAAAAATTAAGCTGATGACTTTGCAGTGACTCAAGTTGTCTCTTTATCA TGGTTTACCAGGTAGAGTGCCTGGCTATTACTATATAATGAAGCCCACTGGCTTGACTTGTAAGTTCAAC CTAAACCACAATCCTAGACCATCATGGATTTAGGAGTAGATTCTTCTTGAAATCCCACATCCAGAAACTA GACATTAGAATGTTGAGGCAGTTTCCCAGAGAAACAAGCATATTGCCTCATGGATGAAAGACTTGTAGTT CTAGTTTCAGTGACTTGTTATATCTACTTACATACAACAGGGAGGCAAGAGGATTCTCTGTCATCTCTGG TGACTGAGTGTAAAATATGTGCCAAGTCTGCAGCACAGTGACCAAATCTGACAATCGAGCTCTGGATCAC CACTTGATTATGTAGTAGACTCATTTATAAAGCAGCTTAGGAACTAATTAAACATGGAGGATGAATTACC TTCCTATCCCTTGAGATAAGACATCTTTCAGTTTCATGATTAAGGATTGTTGCTGTTTTATAGTTACTCT GTTCATCACAGTGTAAATGGTGATGCGTGTCGTAGGTGTGCAGCTATTTGAGGGACTAAGGGATGGAGAT

AGATCGTGCCTCTAGATCTTGATGGAGGCTTGGTGAGACACACTTAAATAAGCACGTGGAGGTTAGAATA GAGGGCAGAGTAAAAGGAAGCTCCATCTGAGCAAGTACACCAAATGATCTCAGCCCTGCAACTTGACCCA GGTAGGGCCACCACTACGCCTTCACTTGTCACCCAAGCTCCAACCACAGAGAGTTTGACAAGTTTGTGTT ATGATGTTGGCTTTGTATTTTTAATTAACTTTGGATTTTTAGTGGTTTTTGTCATATAACTGTCTG AGTTTGGTAGGTAGGATTACTTTGAAAAGGGTTTACTAGTGTGGTCCTCCGGGTAGAATTTAGCTGTAAC ATGTTGTTAGCCAGCCTGTAGACTGTTAATTACTTAATAATCTCATTGGGAAAATACTAGTAGTTTTTATA TTTGGATGACATAATTGGAAAAAGCAGATTAGCTGCTACTACTTTTAAAAGACTTAAGGTCGGGATGCCT TTTTTTCCATGTAAGGAAATGAAAAGACCCAAAATCTTCAGGCAAAAAGCAAGTTGCAAAATTAGAAACC ATTGGCTAAAAATGTGTTTTGTTGAGTTTCCAAATGGATGAATTTTCATTTGGACATTACATCACTAAAT TCATTAGATTTTGTCTGCATTGGAAAGATACTCTTCTAGCATATCTTTCCCAAAGATATCTAATTTGGAT TCTGTTTCATGCAAATTTGCATCCCGGAGGTTGAAGTTGGAGTTTGAGGTTGGAAAATATCTTTGAAGGC AGAATCAGTTGAGTTGTGAGGGTGAAGCCTCACATACTTCTCAACAGACATGATAAAATTCACCTGCATG TAGAGAAGCATCACTATCCCCATTGAGAAAAATGTGTGGCAAGATGATACAGCTACACAGTATCAAATGA ATGGGTCAATTCAGCACCCCCAAATTTAATTCTGTGGGGAAAAATTATTGAGCCAGTTGTCAGTGTTCTG ACGGCCTTATTCTCATAATTAAAATCTAATTCATTTTCTCTTTAGTGTAGTAGACTCCAACAACAGAAG TGGCATCTGTGTATTCATAATCAGCATTTACCCTGGCAGGAGACTAATCAGATAGGCCGGTCTCAGACAT TAATCCTACCATCTGATATTTTTGGTGAAGGAAAAAGTATTAATTCTCTTTCCATCCTCCTCAGAAA TATAGAAGCCCTCTTTACCAAAATCATCACATTTTACTCTGTAATCTACCAGCTAAAAGAAAATTGCATT GAAGCCCCACAAAGCCAGATTGCAGTTCTTGCCCCTTTTTTGCGTCTGACATGAGATGTTAAAGAATTATT CATTGTGCTCACATTGGGTTAGGGGACACTGAACTGCTTTTTAGATCCATGATCAGTCATCATTCTTCTA AGAGATTGGAGCTTTGCTGTTTCATTAACTGTGCAGTGTAGACTAATGGTGTTTAATAAAAATCATTCAA **AATTTCAAACTCTTTTGCCAGTGACCTCAATTTTGTTGGCTCTGTGATTTGTATCAGACTTTGAGGAGGG** AAGGGGGAAGTGAAGGAAGCCTACGTCCAGGCCCCTGACAGGATGCTGCAGTAGCAAGCTCAAGCTCGCC TGCCTGCCAGCAGTTGCTGGTGAGCAGCAGCATGCAGACCAGCTGTGGGAAGCCTCCTGAAGAATGCCCC AGCTGATGCTTTCAGCTGGGAATAGTTTGTTCCTATTGGGGGAACTCATTGTTCTCCAGTCTCTGCAGCAG GAAGCCAGCTGTCATATTCGGAGGGAATTTCAGATGCTTTACCTTTTTGGTTTTTGTCCTGCATCACTCAT GTGGCTACGAAAGTGTCTCTGAGAATAGAGCCCAATGTGGTGACAATGGGTAGTCAAATGCACCCCAGAT GCTCAAGCCCTGTTGTGGTTCTGCAGTGTTTATGAAATTGGGAGGAGGAGACCCTGGACAGTAAGCAAA ATTGGAGACACTCCAACGAGGCTAAGTTAATGCCGTGTTGCCCAGAACAAGATCTAGCTTCTCATTTGGT CAGCCTAGCATGCAACCAGTGGTGTGCTGGTAAAATGTTTAACAACCAGCTCGCTGAGAATAGAAAGCAC CTGGTTTGCACCATTTGCCAATTTCCATGGCATAAATACTACCACTTTAGATGATTTTAAGCTACCAACT GTGATGTCACTGAACACTGGTTGGAAAGAGATGCACGCAGTTGGCTCTTGCAAGCCTGGGCAAAAATGC AGACACACACAAACTCACCCTTACACACACACTCGATGACTAAAACAATTACATAGTTTTAAGAT ATGAATCAATGTGTGAATGTAGAAAGCTTATGATAAGGCCCTAGAGGTATGGGTTGCCCTGGAAGCCTAG GTTTTAAGCAGGAGAATAGCTGAGAAGAATGAAGCCCTCCTGAGCTGAAAGGAGAGATGATCAATGGAG TTAAAAAGATAAGTGAGTGTTTTTTATTTATTATTATTGTCATCATTATTTTGATTTACAAATGCTATT TGTAACTTTTACATGTAACTAGGATAAAGTATTTACGGGAACTCTATGGAGAATAGCACAATCCAGAATT TACTGTGTTTTTTTTTTTTTTGTGACGTGGAAACTCAGTAATTCTCCCACCTTCACATTGTTGTTCATAAGA ATTTTACTTTAGTTATTAGGGAATCTAAGTTTTTTGTTAACATTTGTTTTAGTTAAAAGTATCTACTTA CTGTTTTAGCTCTGAACTCAAACCAGAATATCTCTGTATCAATTGCATGACTATTCAGAAACAATAATCC AAACCAAAATAATTCTTTTTCCACCCAGTACGAAGAAAACTAAGCTCAGTAACAAGAAGGCATAAACTAA CTGGTCCTGTGCATCTTCTGCAGTTAATAAGAGGTTTGTATCTGGAAAGATGGAAGAACTTGTTCTAAAA TCTTATTTTCAAAAAAAATTTCCATTTTCTCTCTGGGCCTGTATCCATGGTTGAATGTTAGCCCTGGA CACGATAGCAGGGACTGGGGGTCTATCCTTTCATGGTATTGCTACAATATTTGTCCTTACTGGAAAATGG TAACATCCGGGTCTGATTTAATTGGCATTACACTTACACAGGGACTCTGAGCACCCCCGTCACCACACCA

GACAGTGGACCAGTTTTCACAGCTACAAAGAGCTAGAAATGTGTTTAACATCATCCAGTGCATCCCCTAA TCTGAGATAAAATCCCTCACATTTACTCAATATAACAAATTACTGTTTCTACTCCTATTCTGAGTAGTGC CATGCTCAGACATCCTCTTTGGGATCAGAAGATACCTAAAATTCTCCCCTTTTTGCCCACTTGGTTAGATG AGTGATATATTCTTTGGATCCTGCAAAGAAGAGATTGGTTTCTTTTCTTTTTCTGGTGGTGGTAGTGGTTG AGTGTTCTTTCTCTTTCCAAACAAATAGTTAAATTAAACGTGAGCTTCTGAATTGTACTTGTTCATACTT TCAAAACATAACAGATTAATAAAAATAGATGTGTCCTGATTTAAAACATGCCCCCTGGAAAGGCATGCTG TATTATGAAATCGTGATAATATAACTGCATTATTACATGGCAGTATAAATATTAGTCTGTTGAATTCATT TGTCCAATTGTATAACTTTGTGGAGCAGTGTTTTGACCTTTGATACATAATTCTGGAGCAAGTGGAGTGG AACATCTTCAGATGTTTCTGTAACCATTATAAATATGAAAAAACCTCTTCAAAAAATTTCCCATAGTAC TCTCTCTCTCTTTTCCTCCTTCCCTCTGTCCATCACCCCTCATTAAAATATTGAAATCTGGAGTC TTTGATAAATCTGCATTAGACCAGGCTATATGCTAGGAATGAAATCTGGGCAAATATCGATGGGTTTTCA AAGAATGCTCCATGTTCATTGGGCCCTTTCACACCCCACAGTGATAAATGAAAAGGATAGAGGTAGTTTT TTCAAAAGAGCACTTTAATAATATCCTCTGAGACCTAATGCAGTTTAACAAATGACTCCACCTATTTTTC CAGTAGGTAAATTGACTGAGACTTGCAAAATACCCCTGAGAGTTGTCAGGGGTGTCTTCTGCCTGGTCTA TAGCGTGTGTTTTGCTTTGTATCTAACAGGCACATTCACGTCTCGTGTACTCATATGAAGTATTTCCTA ACATTCCCATTAGCCTGTATATAAGAATCAGAAAGATAATCCCAACATGTTGTAAATGAAGATGTGACTC TATAACCTTTCTTCTTCCTGGAAAAAAAGGACATTTTCATGCATATTTTAAACAGAAATTTTGTATA TTTAAGTGTCATAGAAAATATTTATTGAGTAACTGGGACACAAATGGGAATTTAATTGTCATCATATGCT TTGTGTGTGGGGATGCTTACCAACACCATGTCGCTGGACCATTGTGGCAAGCCATAACTGCACAAAGAGT CAACATGTCTAGCTTGCTGTCCTTCATGGGATTTTAGCTTTCCCTTCTTGAAAAACATTATTTTACAGTT CCAGGAGGCCCTGGTTACATTACTATATGAAGGCAGTGATTTGAAATGAAAATTCCTTTCCTCTTGGAAG CTTTGGTCATAATATCATGGTTCAATTAAACGGATTCCACCGGACTTTGTGATGAAAAAGGCTCTGTTAA AATCCAATTGAGTTTCCAAGAGGAAATTGTAGTAGGTCAAGATGCATGAGAGGGGAAGATGGAGGCCACCT CAGCTGGAGAACATGAGCTGAGTTGAGCCCTCAGTGTTGAAGTTGACTTGCTCCAAGCTGCAGTCTAAAA GCCTGGCTCCTATGAAGAAAACTTCCTGACGTCCTGTCCCCAAAGGAAGACCCTTTCCCCAAGGGCACCC CAGGTGGCCATTAAATTGTGATGATCATTCAGAAAGTGCCCCCTTGGCTTTATGAGAATCCAATTAGTCT TCTGAACCACCTTTTCTTGGGTGCAGATTTCCAACATTCATGCTCATTGCAGATCCACCAACTGTCACTG TTCTTAACAAGCATGCTCGTCTTGTCAGAATTTCAGTAAGTTCCAATTTCCTGTACAGACCAGGGTAAAC TGTTCTAAAATCAATCAATTAATGAAATGTTATCTGGTTTTTAAAAGCTGGTTTCATGTGCTTTATGTGT ATAAAACTATATCTGCCTGTGTGGGCTTTGCATTTCAAATGTGTGGCGCACAAGCGTTTTGTTGGTGCTTT ${\tt GTTCTCAGTACAGTAACTCTGTGTACAAACATTTTAATGTGGTTTTGTTGTTTTCCAACAAGATGTCTCT}$ GTAAAAATGATATTGGCTGAGCTGGTGCGTTGGTTTCTCCTCATAGAGGCATTAACTATACTGCCAATGCA TTGAATTATTTAAAAATGCAAAATAAAATTTTTATGAAAATCTCA

LISTE DE SEQUENCES

```
<110> INSERM
      ALLIEL, Patrick
      PERIN, Jean-Pierre
      RIEGER, Francois
<120> FAMILLE DE SEQUENCES NUCLEIQUES ET DE SEQUENCES
      PROTEIQUES DEDUITES PRESENTANT DES MOTIFS RETROVIRAUX
      ENDOGENES HUMAINS, LEURS SEQUENCES FLANQUANTES ET LEURS
      APPLICATIONS.
<130> 598EXT21
<140>
<141>
<150> 9807920
<151> 1998-06-23
<160> 122
<170> PatentIn Ver. 2.1
<210> 1
<211> 2599
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 1
atoccotgoc ttaatogoca agotoottoa ggagaacaaa gaacaggoca ttaccotgga 60
gaagactggc aactgatttt acccacaage ccaaacetca gggatttcag tatetactag 120
totgggtaga tactttcacg ggttgggcag aggccttccc ctgtaggaca gaaaaggccc 180
aagaggtaat aaaggcacta gttcatgaaa taattcccag attcggactt ccccgaggct 240
tacagagtga caatageest gettteeagg ceacagtaas seagggagta tessaggegt 300
taggtatacg atatcactta cactgegect gaaggecaca gteeteaggg aaggtegaga 360
aaatgaatga aacactcaaa ggacatctaa aaaagcaaac ccaggaaacc cacctcacat 420
ggcctgctct gttgcctata gccttaaaaa gaatctgcaa ctttccccaa aaagcaggac 480
ttageccata egaaatgetg tatggaagge cetteataac caatgacett gtgettgace 540
caagacagcc aacttagttg cagacatcac ctccttagcc aaatatcaac aagttcttaa 600
aacattacaa ggaacctatc cctgagaaga gggaaaagaa ctattccacc cttgtgacat 660
ggtattagtc aagtcccttc cctctaattc cccatcccta gatacatcct gggaaggacc 720
ctacccagtc attitatcta ccccaactgc ggttaaagtg gctggagtgg agtcttggat 780
acatcacact tgagtcaaat cctggatact gccaaaggaa cctgaaaatc caggagacaa 840
cgctagctat tcctgtgaac ctctagagga tttgcgcctg ctcttcaaac aacaaccagg 900
aggaaagtaa ctaaaatcat aaatccccat ggccctccct tatcatattt ttctctttac 960
tgttctttta ccctctttca ctctcactgc accccctcca tgccgctgta tgaccagtag 1020
ctcccttac caagagtttc tatggagaat gcagcgtccc ggaaatattg atgccccatc 1080
gtataggagt ctttctaagg gaacccccac cttcactgcc cacacccata tgccccgcaa 1140 ctgctatcac tctgccactc tttgcatgca tgcaaatact cattattgga caggaaaaat 1200
gattaatcct agttgtcctg gaggacttgg agtcactgtc tgttggactt acttcaccca 1260
aactggtatg totgatgggg gtggagttoa agatoaggoa agagaaaaac atgtaaaaga 1320 agtaatotoo caactoacco gggtacatgg cacctotago coctacaaag gactagatot 1380
ctcaaaacta catgaaaccc tccgtaccca tactcgcctg gtaagcctat ttaataccac 1440
ceteactggg etecatgagg teteggecea aaaccetact aactgttgga tatgeeteec 1500
cctgaacttc aggccatatg tttcaatccc tgtacctgaa caatggaaca acttcagcac 1560
agaaataaac accacttccg ttttagtagg acctcttgtt tccaatctgg aaataaccca 1620
tacctcaaac ctcacctgtg taaaatttag caatactaca tacacaacca actcccaatg 1680
```

```
catcaggtgg gtaactcctc ccacacaaat agtotgccta ccctcaggaa tattttttgt 1740
ctgtggtacc tcagcctatc gttgtttgaa tggctcttca gaatctatgt gcttcctctc 1800
attottagtg coccetatga coatotacae tgaacaagat ttatacagtt atgtcatate 1860
taagccccgc aacaaaagag tacccattct teettttgtt ataggagca; gagtgctagg
                                                                      1920
tgcactaggt actggcattg gcggtatcac aacctctact cagttctact acaaactati 1980
tcaagaacta aatggggaca tggaacgggt cgccgactcc ctggtcacct tgcaagatca 2040
acttaactcc ctagcagcag tagtccttca aaatcgaaga gctttagact tgctaaccgc 2100
tgaaagaggg ggaacctgtt tatttttagg ggaagaatgc tgttattatg ttaatcaatc 2160 cggaatcgtc actgagaaag ttaaagaaat tcgagatcga atacaacgta gagcagagga 2220
gettegaaac actggaeeet ggggeeteet eagceaatgg atgeeetgea tteteceett 2280
cttaggacct ctagcagcta taatattgct actoctcttt ggaccctgta totttaacct 2340
cettgttaac tttgtetett ecagaatega agetgtaaaa etacaaatgg ageecaagat 2400
gcagtccaag actaagatet accgcagace cetggacegg cetgetages cacgatetga 2460
tgttaatgac atcaaaggca cocctectga ggaaatetea getgeacaas etetactaeg 2520
coccaatica graggaagca gitagagegg totoggecaa cotocceaas ageacitagg 2580
ttttcctgtt gagatgggg
<210> 2
<211> 1326
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 2
geogeotyge actectyagy gaagtataaa ttataacace atettacage tagacetett 60
ttgtagaaaa ggcaaatgga gtgaagtgcc ataagtacaa actttctttt cattaagaga 120
caactcacaa ttatgtaaaa agtgtgattt atgccctaca ggaagccttc agagtctacc 180
tecetatece ageateceeg acteetteee caactaataa ggaceeeest teaacecaaa 240
tggtccaaaa ggagatagac aaaagggtaa acagtgaacc aaaagagtgcc aatattcccc 300
aattatgacc cctccaagca gtgggaggaa gagaattcgg cccagccaga gtgcatgtgc 360
ctttttctct cccagactta aagcaaataa aaacagactt aggtaaattc tcagataacc 420
ctgatggcta tattgatgtt ttacaagggt taggacaatt ctttgatctg acatggagag 480
atataatgtc actgctaaat cagacactaa ccccaaatga gagaagtgcc accataactg 540
cagoctgaga gtttggcgat ctctggtatc tcagtcaggt caatgatagg atgacaacag 600
aggaaagaga atgattocco acaggocago aggoagttoc cagtotagão coteattggg 660
acacagaatc agaacatgga gattggtgct gcagacattt gctaacttgt gtgctagaag 720
gactaaggaa aactaggaag aagtotatga attactcaat gatgtccacc ataacacagg 780
gaagggaaga aaatcctact gcctttctgg agagactaag ggaggcattg aggaagcgtg 840
cetetetgte acctgaetet tetgaaggee aactaatett aaagegtaag titateacte 900
agtcagetge agacattaga aaaaaactte aaaagtetge egtaggeeeg gagcaaaact 960
tagaaaccct attgaacttg gcaacctcgg ttttttataa tagagatcag gaggagcagg 1020 cggaacagga caaacgggat taaaaaaaaa gccaccgctt tagtcatgac cctcaggcaa 1080
gtggactttg gaggctctgg aaaagggaaa agctgggcaa attgaatgcc taatagggct 1140
tgcttccagt gcggtctaca aggacacttt aaaaaagatt gtccaagtag aagtaagccg 1200
ccccctcgtc catgcccctt atttcaaggg aatcactgga aggcccactg ccccagggga 1260
caaaggteet etgagteaga agecaetaae eagatgatee ageageagga etgagggtge 1320
                                                                      1326
<210> 3
<211> 10499
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 3
ccctggggcg ggcttccttt ctgggatgag ggcaaaacgc ctggagatac agcaattatc 60
ttgcaactga gagacaggac tagctggatt tcctaggccg actaagaatc cctaagccta 120
gctgggaagg tgaccacgtc cacctttaaa cacggggctt gcaacttagc tcacacctga 180
```

ccaatcagag ageteactaa aatgetaatt aggeaaagae aggaggtaaa gaaatageea 240 atcatctatt gcctgagage acageaggag ggacaacaat egggatataa acceaggeat 300 togagotggo aacagoagoo coccittggg toccitcoct tigiatggga goigittica 360 tgctatttca ctctattaaa tottgcaact gcactottct ggtccatgtt tottacggct 420 cgagetgage titigeteae egiceaecae igetgittge caccacegea gacetgeege 480 tgactoccat occtotggat cotgoagggt groogotgtg stootgatoc agogaggogo 540 ccattgccgc tcccaattgg gctaaaggct tgccattgtt cctgcacggc taagtgcctg 600 ggtttgttct aattgagctg aacactagtc actgggttcc atggttctct tctgtgaccc 660 acggetteta atagaactat aacaettace acatggeeca agatteeatt eettggaate 720 cgtgaggcca agaactccag gtcagagaat acgaggcttg ccaccatctt ggaagcggcc 780 tgctaccatc ttggaagtgg ttcaccacca tcttgggagc tctgtgagca aggacccccc 840 ggtaacattt tggcaaccac gaacggacat ccaaagtggt gagtaatatt ggaccacttt 900 cacttgctat totgtoctat cottocttag aattggagga aaataccggg cacttgtcgg 960 ccagttaaaa acgattagtg tggccaccgg acttaagact caggtgtgag gctatctggg 1020 gaagggettt ctaacaacce ccaaccette tgggttgggg acttggtttg cctcaageca 1080 gettecaett teagttttet tggggaagee gagggeegae tagaggeaga aagetgtegt 1140 cotgaactoo oggoagtago oggitgagat catggigtag ocagaagtoi caacagtogo 1200 ccatgcatgc acceptatet tecettetga eccatacete etgggtecca accaeaactt 1260 tottcaaagt gtagooccaa aattotoott acototgaat atacttooto tgatocotgo 1320 ctcctaggta ctattggttc agacttccat ttcctctagc aagttgtatc tccaaaggga 1380 totaaggaag ototgogotg ogtoottagg cacotaggot ataacccagg gagtottato 1440 cctggtgtcc ctcccaattt aggcatacag ctcttgacat gggcagttat gtaggaccca 1500 ctccccacca cccttgccag ggccccaagt ttgtaaatgg ctgagggaaa agagagacag 1560 aggagagaga gagaaatgga ggagaaagag agagagacag agaggagaga gagacagtga 1620 gagaaagaaa tagtaaaaaa cagtgtgccc tattccttta aaagccaggg taaatttaaa 1740 acctgtactt gataattgaa ggtcttctct gtgaccctat agcactccaa tccactttgt 1800 ggtcagtgta aataagagca taggccgaaa gcactgaggc cattgacaac ccgtagcttc 1860 cctatcaaaa atccttaacc cagtaacccg cagatggacc aaatgcattc agtcggtagc 1920 gcaactgctt tgctaaaagt agaaaagtaa cttttagagg aaacctcatt gtgagcacac 1980 ctcacctgtt cagaattatt ctaataaaaa aagcaaaaag gtagcttact aactcaaaaa 2040 tottaaagta tggggctatt ctgttagaaa aaggtaatgt aactccaacc actgataatt 2100 cccttaaccc agcagattte ctaacgggat ttaaatetta attaccatae aaaggteega 2160 ccagacctag gcggaactcc cttcaggaca ggacgataga tggttcctcc caggtgattg 2220 aggaaaaaa ccacaatggg tattcagtaa ttgatacggg gactcttgtg gaagcagagt 2280 tagaaaaatt gootaataac tggtctcctc aaacgtgtga gotgtttgca ctcagccaag 2340 ccttaaagta cttacagaat caaaagacta tctcaatcct gattcaaaag gttagctaca 2400 coctetetgt aatgeatttg cataagaact tgtttatggg aatgeatett gatggggcag 2460 ctgggttgtt ataaaatagg aacccagccc agctctagga ctcacccctg agcgcaaagg 2520 caatgttggg catgctggta aaggaccact agaatccagc agcccagacc cctttctttg 2580 tggtcaagaa aggcgggaaa aggggtgcag gactgctaca tcggtaagca taactaatcc 2640 gataaacaga ggtccatggg tggttacgca ccctggaaag gaactcaccc ctgagcacaa 2700 aggcaatgtt gggcacgctg gtaaaggacc actagaatcc agcagcctgg acccctttct 2760 ttgtggtcaa gagaggcagg aaaacaggtg caggactgca acatcagtga gcataactaa 2820 ttegataage agaggteeat gggtggtgat geaccetgga aagaataage attaggacea 2880 tagaggacac tecaggacta aageteateg gaaaatgaet agggttgetg geatecetat 2940 gttctttttt cagatgggaa acgttccccg caagacaaaa acgcccctaa gacgtattct 3000 ggagaattgg gaccaatttg acceteagae actaagaaag aaacgaetta tattettetg 3060 cagtgccgcc tggcactcct gagggaagta taaattataa caccatctta cagctagacc 3120 tcttttgtag aaaaggcaaa tggagtgaag tgccataagt acaaactttc ttttcattaa 3180 gagacaactc acaattatgt aaaaagtgtg atttatgccc tacaggaagc cttcagagtc 3240 taceteceta teccageate ecegaetect tecceaacta ataaggacee ecetteaace 3300 caaatggtcc aaaaggagat agacaaaagg gtaaacagtg aaccaaagag tgccaatatt 3360 ceccaattat gaceceteca ageagtggga ggaagagaat teggeecage cagagtgeat 3420 gtgccttttt ctctcccaga cttaaagcaa ataaaaacag acttaggtaa attctcagat 3480 aaccctgatg gctatattga tgttttacaa gggttaggac aattctttga tctgacatgg 3540 agagatataa tgtcactgct aaatcagaca ctaaccccaa atgagagaag tgccaccata 3600 actgcagcct gagagtttgg cgatctctgg tatctcagtc aggtcaatga taggatgaca 3660

4

acagaggaaa gagaatgatt coccacaggo cagcaggoag ttoccagtot agaccotcat 3720 tgggacacag aatcagaaca tggagatigg tgctgcagac atttgctaac ttgtgtgcta 3750 gaaggactaa ggaaaactag gaagaagtot atgaattact caatgatgto caccataaca 3840 cagggaaggg aagaaaatco tactgccttt ctggagagac taagggaggc attgaggaag 3900 cgtgcctctc tgtcacctga ctcttctgaa ggccaactaa tcttaaagcg taagtttat: 3960 actcagtcag ctgcagacat tagaaaaaaa cttcaaaagt ctgccgtagg cccggagcaa 4020 aacttagaaa ccctattgaa cttggcaacc tcggtttttt ataatagaga tcaggaggag 4080 caggoggaac aggacaaacg ggattaaaaa aaaggocaco gotttagtoa tgaccotcag 4140 gcaagtggac tttggaggct ctggaaaagg gaaaagctgg gcaaattgaa tgcctaatag 4200 ggettgette cagtgeggte tacaaggaca etttaaaaaa gattgteeaa gtagaagtaa 4260 geogeocet egrecargee certaritea agggaareae rggaaggeee acrgecesag 4320 gggacaaagg teetetgagt cagaageeae taaccagatg atecageage aggaetgagg 4380 gtgcctgggg caagegeeat eccatgeeat caeeeteaca gageeetggg tatgettgas 4440 cattgagggc caggaggttg teteetggae actggtgegg tettettagt ettactete 4500 tgtcccggac aactgtcctc cagatctgtc actatctgag ggggtcctaa gacgggcagt 4560 cactagatac ttctcccagc cactaagtta tgactgggga getttattet tttcacatge 4620 ttttctaatt atgcttgaaa gccccactac cttgttaggg agagacattc tagcaaaagc 4680 aggggccatt atacacctga acataggaga aggaacaccc gtttgttgtc ccctgcttga 4740 ggaaggaatt aatootgaag totgggcaac agaaggacaa tatggacgag caaagaatgo 4800 cogtoctgtt caagttaaac taaaggatte caceteettt eeetaccaaa ggcagtacee 4860 ceteagacee aaggeecaae aaggaeteea aaagattgtt aaggaeetaa aageecaagg 4920 cctagtaaaa ccatgcagta acccctgcag tactccaatt ttaggagtac agaaacccaa 4980 cagacagtgg aggttagtgc aagatctcag gattatcaat gaggctgttg ttcctctata 5040 gccagctgta cctagccctt atactctgct ttcccaaata ccagaggaag cagagtggtt 5100 tacagteetg gacetteagg atgeettett etgeateeet gracateetg acteteaart 5160 cttgtttgcc tttgaagata cttcaaaccc aacatctcaa ctcacctgga ctattttacc 5220 ccaagggttc agggatagtc cccatctatt tggccaggca ttagcccaag acttgagcca 5280 atoctcatac ctggacactt gtocttoggt aggtggatga tttacttttg gccgcccatt 5340 cagaaacctt gtgccatcaa gccacccaag cgctcttcaa tttoctcgct acctgtggct 5400 acatggtttc caaaccaaag gctcaactct gctcacagca ggttacttag ggctaaaatt 5460 atccaaaggc accagggccc tcagtgagga acacatccag cctatactgg cttatcctca 5520 teccaaaace etaaagcaac taaggggatt eettggegta ataggtttet geegaaaatg 5580 gattcccagg tatggcgaaa tagccaggtc attaaataca ctaattaagg aaactcagaa 5640 agccaatacc catttagtaa gatggacaac tgaagtagaa gtggctttcc aggccctaac 5700 ccaageecca gtgttaagtt tgccaacagg gcaagaettt tetteatatg teacagaaaa 5760 aacaggaata gctctaggag tccttacaca gatccgaggg atgagcttgc aacctgtggc 5820 atacctgact aaggaaattg atgtagtggc aaagggttga cctcattgtt tacgggtagt 5880 ggtggcagta gcagtcttag tatctgaagc agttaaaata atacagggaa gagatcttac 5940 tgtgtggaca tctcatgatg tgaatggcat actcactgct aaaggagact tgtggctgtc 6000 agacaactgt ttacttaaat gtcaggctct attacttgaa gggccagtgc tgcgactgtg 6060 cacttgtgca actcttaacc cagccacatt tcttccagac aatgaagaaa agataaaaca 6120 taactgtcaa caagtaattt ctcaaaccta tgccactcga ggggaccttt tagaggttcc 6180 tttgactgat cocgacctca acttgtatac tgatggaagt tectttgtag aaaaaggact 6240 tegaaaagtg gggtatgeag tggteagtga taatggaata ettgaaagta ateceeteae 6300 tecaggaact agtgeteage tageagaact aatageeete aettgggeae tagaattagg 6360 agaagaaaaa agggcaaata tatatacaga ctctaaatat gcttacctag tcctccatgc 6420 ccatgcagca atatggaaag aaagggaatt cctaacttct gagagaacac ctatcaaaca 6480 tcaggaagcc attaggaaat tattattggc tgtacagaaa cctaaagagg tggcagtctt 6540 acactgeegg ggteateaga aaggaaagga aagggaaata gaagagaact geeaageaga 6600 tattgaagec aaaagagetg caaggeagga ceetecatta gaaatgetta taaaacaace 6660 cctagtatag ggtaatcccc tccgggaaac caagccccag tactcagcag gagaaacaga 6720 atggggaacc tcacgaggac agttttctcc cctcgggacg gctagccact gaagaaggga 6780 aaatactttt geetgeaact atceaatgga aattacttaa aaccetteat caaacettte 6840 acttaggcat cgatagcacc catcagatgg ccaaatcatt atttactgga ccaggccttt 6900 tcaaaactat caagcagata gtcagggcct gtgaagtgtg ccagagaaat aatcccctgc 6960 cttatcgcca agetecttca ggagaacaaa gaacaggeca ttaccetgga gaagactgge 7020 aactgatttt acccacaagc ccaaacctca gggatttcag tatctactag tctgggtaga 7080 tactitcacg ggttgggcag aggeetteec cigtaggaca gaaaaggeec aagaggtaat 7140 5

aaaggcacta gttcatgaaa taattcccag attcggactt ccccgaggct tacagagtga 7200 caatageest gettteeagg ceacagtaac ceagggagta teesaggeet taggtataeg 7260 atatcactta cactgogoot gaaggooaca gtootoaggg aaggtogaga aaatgaatga 7320 aacactcaaa ggacatctaa aaaagcaaac ccaggaaacc cacctcacat ggcctgctct 7380 gttgcctata gccttaaaaa gaatctgcaa ctttccccaa aaagcaggas ttagcccata 7440 cgaaatgctg tatggaaggc ccttcataac caatgacett gtgcttgacs caagacagec 7500 aacttagttg cagacatcac ctccttagcc aaatatcaac aagttcttaa aacattacaa 7560 ggaacctate cetgagaaga gggaaaagaa etatteeacc ettgtgacat ggtattagte 7620 aagteeette ectétaatte écéatecéta gatacateet gggaaggace étacecagte 7680 attttatcta coccaactgo ggttaaagtg gctggagtgg agtcttggat acatcacact 7740 tgagicaaat cotggatact gocaaaggaa cotgaaaato caggagacaa cgotagotat 7800 tectgtgaac etetagagga tttgegeetg etetteaaac aacaaccagg aggaaagtaa 7860 ctaaaatcat aaatccccat ggccctccct tatcatattt ttctctttac tgttctttta 7920 ecetettica eteteaetge acceceteca tgeegetgta tgaecagtag etececttae 7980 caagagttte tatggagaat geagegteee ggaaatattg atgeeeeate gtataggagt 8040 ctttctaagg gaaccccac cttcactgcc cacacccata tgccccgcaa ctgctatcac 8100 tctgccactc tttgcatgca tgcaaatact cattattgga caggaaaaat gattaatcct 8160 agttgtcctg gaggacttgg agtcactgtc tgttggactt acttcaccca aactggtatg 8220 totgatgggg gtggagttca agatcaggca agagaaaaac atgtaaaaga agtaatotoo 8280 caactcaccc gggtacatgg cacctctagc ccctacaaag gactagatet ctcaaaacta 8340 catgaaaccc teegtaceca tactegeetg gtaageetat ttaataceae eeteactggg 8400 ctccatgagg teteggecca aaacectact aactgttgga tatgeetees eetgaactte 8460 aggocatatg tttcaatece tgtacetgaa caatggaaca acttcagcae agaaataaac 8520 accaetteeg tittagtagg acctettgtt tecaatetgg aaataaceea taceteaaac 8580 ctcacctgtg taaaatttag caatactaca tacacaacca actcccaatg catcaggtgg 8640 gtaactecte ccacacaaat agtetgeeta eceteaggaa tattttttgi etgtggiace 8700 teagestate gttgtttgaa tggstettea gaatstatgt getteetete attettagtg 8760 cocctatga coatotacac tgaacaagat ttatacagtt átgtcatato taagoccógó 8820 aacaaaagag tacccattct teettttgtt ataggageag gagtgetagg tgeaetaggt 8880 actggcattg gcggtatcac aacctctact cagttctact acaaactatc tcaagaacta 8940 aatggggaca tggaacgggt cgccgactcc ctggtcacct tgcaagatca acttaactcc 9000 ctagcagcag tagtccttca aaatcgaaga gctttagact tgctaaccgc tgaaagaggg 9060 ggaacctgtt tatttttagg ggaagaatgc tgttattatg ttaatcaatc cggaatcgtc 9120 actgagaaag ttaaagaaat tcgagatcga atacaacgta gagcagagga gcttcgaaac 9180 actggaccet ggggcetect cagecaatgg atgeeetgga treteceett ettaggacet 9240 ctagcageta taatattget acteetetit ggaccetgta tetttaacet eettgttaac 9300 tttgtctctt ccagaatcga agctgtaaaa ctacaaatgg agcccaagat gcagtccaag 9360 actaagatot accgcagaco cotggacogg cotgctagoo cacgatotga tgttaatgac 9420 atcaaaggca ececteetga ggaaatetea getgeacaae etetaetaeg eeceaattea 9480 gcaggaagca gttagagcgg tctcggccaa cctccccaac agcacttagg ttttcctgtt 9540 gagatggggg actgagagac aggactaget ggattteeta ggetgaetaa gaateeetaa 9600 geotagetgg gaaggtgace acatecacet ttaaacaegg ggettgeaac ttagetcaca 9660 cotgaccaat cagagagete actaaaatge taattaggea aagacaggag gtaaagaaat 9720 agccaatcat ctattgcctg agagcacagc aggagggaca atgatcggga tataaaccca 9780 agtettegag ceggeaacgg caacecectt tgggteeeet ecetttgtat gggagetetg 9840 tittcatget atttcactet attaaatett geaactgeae tettetggte catgtttett 9900 acggettgag etgagettte getegeeate caccactget gtttgeegee acegeagace 9960 egeogetgae teccatecet etggateatg cagggtgtee getgtgetee tgatecageg 10020 aggeacecat tgeegeteec aategggeta aaggettgee attgtteetg catggetaag 10080 tgcctgggtt catcctaatt gagctgaaca ctagtcactg ggttccatgg ttctcttctg 10140 tgacccacag cttctaatag agctataaca ctcaccgcat ggcccaaggt tccattcctt 10200 gaatccataa ggccaagaac cccaggtcag agaacacgag gcttgccacc atcttgggag 10260 ctctgtgagc aaggaccccc aagtaacaca accatgaggg tgcaaatgca tgggccacta 10320 atggtagage aagaaaacag aagggeeetg gtteetegaa ggeateagtg agetgaaatg 10380 cetgecetgg atgreetatt cetaggtgtt treetgeetg aageagatta aaccettrgt 10440 tcacttetee aagtagget tetattacag eccaaateaa teeccaecee agatgacat 10499

PCT/FR99/01513

<210> 4

```
<211> 2784
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 4
ctccttcagg agaacaaaga acaggccact acccaagaga agactggcaa ctagatttta 60
cocatatgcc caaatctcag ggatttcagt atctactagt ttgggtagat actttcactg 120
gttgggcaga ggccttcccc tgtaggacag aaaaggccca agaggtaata aacgttcatg 180
aaataattcc cagattcgga cttccccaag gcttacagag tgacaatggc cctgctttca 240
aggetacagt aacccaagga gtateccagg tgttaggtat acaatateae teacactgeg 300
cctggaggcc acagtcctca ggaaaggtgg agaaaatgaa caaaacactc aaatgacatc 360
taaaaaagct aatccaggaa acccacctcg catggcctgc tctgttgcct atagccttac 420
taagaatccg aaactctccc caaaaagcag gacttagtcc atacaaaatg ctgtatggac 480
ggcccttcct aaccaatgaa cttgggcttg accgagagac agccaactta gttgcagaca 540
tcatctcctt agccaaatat caacaggttc ttaaaacatt acagggagcc tgtccccaag 600
aagagggaaa ggaactatte caccetggtg acatggtatt agtcaagtee etteceteta 660
attocccato cotagataca tootgggaag gaaactacco agocatttta totaccotaa 720
cggcagttaa agtggctgga gcggagtctt ggatacatca cactcaagtc aaaccctgga 780
tactgccaaa ggaactcaaa aatccatgag acaatgctag ctattcctgt gaacctctag 840
aggatetgeg cetgetette aaatgacaac cagggggaaa gtaactaaaa tegtaaatee 900
cotggoodto cottatoata titticotti tactgitoto traccoccti toactotcac 960
tgcaccccgt ccatgccact gcaccccgtc catgccccgt ccatgccagt agetcccctt 1020
agcaagagtt totatggaga atgcagcgto coggaaatat tgatgcccca ttgtatagga 1080
gtttatctaa gggaaccccc accttcactg cccacaccca tatgccccac aactgctata 1140
actotyccac totttycaty catycaaata ctcattatty gacaggaaaa acgattaatc 1200
ccagttgtcc tggaggactt ggaggactca cttcactcat accagtatgt ctgatggggg 1260
tggagttcaa gatcaggcaa cagaaaaaca cataaaggaa gtaatctccc aactgacctg 1320
ggtacatage acceetggee cetacaaagg actagatete teaaaactae atgaáaceet 1380
contaccent actggcctgg taagcctatt taataccacc ctgactgggc tccatgaggt 1440
ctcggcccaa aaccctacta actgttggat gtgcctcccc ctgcacttta ggccatacat 1500
ttcaatccct atacctgaac aatggaacaa cttcagcaca gaaataaaca ccacttctgt 1560
tttagtaggt cctctttcca atctggaaat aacccatacc tcaaacctca cctgtgtaaa 1620
atttagcaat actatagaca cagccaactc ccaatgcatc aggtgggtaa ctcctcccac 1680
acquatagto tgoctaccot caggaatatt ttttgtotgt ggtacotcag cotatoattg 1740
tttgaatggc tcttcagaat ctgtgtgctt cctctcattc ttagtggccc ctatgcccat 1800
ctacactgaa caagatttat acaatcatgt catacctaag ccccgcaaca aaagagtacc 1860
cattetteet titgitatig gageaggagt getaggegga gtagetactg geattggegg 1920
tatcacaacc tctactcagt tctactacaa actgtctcaa gaactaaatg gtgacatgga 1980
atgggtcgct gataccctgg tcaccttgca agatcaactt aactccctag cagcagtagt 2040
ccttcaaaat cgaagagctt tagacttgct aaccgcggaa agcgggggaa cctttttatt 2100
tttagaggaa aaatgctgtt gttatgttaa tcaatccgga atcatcaccg agaaagttaa 2160
agaaattcaa ggtcgaatat aacgtagagc aaaggagctg caaaacactg gaccctgggg 2220
cetecteage caatggatge cetggattet eccettetta ggacetetag cagetataat 2280
attgttactc ctctttggac cctgtatctt taacctcctt gttaagtttg tcttttccag 2340
aatcgaagca gtaaaactac aaatcgttct tcaaatggag ccccagatgc agtccatgag 2400
taaaatctac cacggacccc tggaccggcc tgctagccca tgctctgatg ttaatgacat 2460
caaaggcace cetécegagg aaateteaac tgcacaacet ctactaegee ecaatteage 2520
aggaagcagt tagagtggtt gttggccaac ctccccaaca gcagttgggt tttcctgttg 2580
agaggggga ctgagagaca ggaataacta gatttcctag accaactaag aatccctaag 2640
actagetggg aaggtgaceg ettecacett taaacacegg gettgeaact tageteaege 2700
ccaaccaatc agatactaaa gagageteae taaaatgeta attaggeaaa aacaggagat 2760
                                                                  2784
aaagaaatag ccaatcatct gttg
```

```
<210> 5
<211> 1799
<212> ADN
<213> Homo sapiens
gggattetta gteggeetag gaaateeage taateetgte teteagtees eesacteaas 60
aggaaaaccc aagtgetgtt ggggaggttg getgaegaec agtetaactg etteetgege 120 aattggggea tagtaggggt tgtgeagttg agattteete gggaggggtg egttegatat 180
cattacaatt ggagcatggg ctagtaggcc ggtccagggg tccacggtag atcttagtca 240
tggacticat ctggggttcc atttgaagaa cgatttgtag ctttacaact ttgattctgg 300
aagagacaaa cttaacaagg aggttaaaga tacagggtcc aaagaggagt atcaatatta 360
gagetgetag agateetaag aaggggagaa teeagggeat ceattggetg aggaggeees 420
agggtotggt gtttttgaag otoototgtt otacgttgta ttoaatotog aatttottoa 480
actttctctg tgacaattca ggattgatta acataataac aacattcttc cgctaaaata 540
acataataac aacattette eectaaaaat aaacagette eecetette agaggttage 600
aagtotaaag otottoaatt tigaaggact actgatgota ggaagttaag tigatotigs 660
aaggtgacca gggagtcggc aacccattcc atgtcaccat tgagttcttg agatagtttg 720
tagtagaact gagtagaggt tgtggtaccg ccaatgccag aacctagtcc acctagcact 780
cetgeteega taacaaaagg aagaatgagt actettttgt tgtggggett aggtacaaca 840
taattgtata aatcttgttc agtgtaaatg gtcatggggg cactaagaat gagaggaagc 900
acatagatto tgaagagooa ttoaaacaac gataggotaa ggtaccacag acaaaaata 960
ttcctgaggg taggcagact attcgtgtgg gaggagttac ccacctgatg cattgggagt 1020
tggttgtgtc tacagtattg ctaaatttta cacaggtgag gtttgaggta tgggttatt: 1080
ccagattgga aacaagaggt cctactaaaa cggaagtggt gtttatttct gtgctgtagt 1140
tgttccattg ttcaggtaca gggattgaaa tgcatggcct gaaatacagg gggaggcaca 1200
accaacagtt agtagggttt tggaccgaga cctcatggag cccagtgagg gtggtattaa 1260
ataggettae eaggeaagta tgggtatgga gggttteatg tagttttaag agatetagte 1320
ctttgtaggg gctaggggtg ctatgtaccc gggtcagttg ggaggttact tcctttacat 1380
gtttttctct tgcctgatct tgaactccac cccctcaga cataccagta tgggtgaagt 1440
aagtccgaca gacagtggct ccaagtcttc caggacaact aggattaatc attttccctg 1500
tccaataatg agtatttgca tgcatgcaaa gagtggcaga gttatagcag ttgtggggca 1560
tatgggtgtg ggcagtgaag gtggagtttc ctttaggtaa actcctattt gatggggcat 1620
caatatttct gggaagccgc attcttcata gaaactcttg gtaaggggag ctgctggttg 1680
tacagcagca tggaggggt gcagtgagag tgaaaggggg taagagaaca gtaaagagaa 1740
aaatatgata agggagggcc atggggattt acgattttag ttactttcct cacggttgt 1799
<210> 6
<211> 1489
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 6
tggtgcttgc cccgggcact ctcagtcctg ctgctggatc atctggttag tggcttctga 60
ctcagaggac ctacgtcccc tggggcagtg ggccttacag tgattccctt gacacgaggt 120 gcatggacga gggggcggct tatttctatt tggacaatct tttttaaagt gtccttgtag 180
accgcactgg aagcaaaccc tattaggcat ttgatttgcc tagcttttcc cttttccagt 240
gcctccaaag tccgcttgcc tgagggccat gactaaagcg gtggcctttt ttttatccca 300
tttgtcccat tctgcctgct catcctgatc tctattataa aaaactgagg ttgccaagtt 360
caatagggtt totaagtttt gttccgggcc taaggcagac ttttgaagtt ttttcctaat 420
gtotgtagot gactgagtga taaacttato otttaagatt agttggcott cagtagagto 480
agttgacaga gagaggtatg cttcctcaat gcctccgtta gtcactccag aaaggcggta 540
ggattttctt cctttccctg tgttatagtg gacatcattg aataactcac aggcttcttt 600
ctaqttttcc ttaqtccttc tagcacqcaa gttaqcaaat gtctqcqqca ccaatctcca 660
tgttctgatt ctgtgtccca gtgagggtct acactgggaa ctgcctgctg gcctgtgggg 720
aatcgttctc tttcctctgt tgtcgaccta tcattgacct gactgagata ccagagatcg 780
ccaaactctc aggctgcagt tacggcgaca cttctgtcat ttggggttag tgtctgattt 840
```

```
agcagtaaca ttatatotot coatatoaga toaaaggatt gtootaaaco ttgtaaaaca 900
tcaatatago cattagggtt atotgagaat ttacotaggt ctattttaat ttaaagtotg 960
ggagagaaaa aggcacatgc actotggctg ggccgaatto tottostooc actgcgtotg 1020
agagagaaaa aggtacgtgc actotggctg ggccgaattc tectoccacc gettggaggg 1080
ggcataatcg gggaatattg gcattetttg gttagttgtt tacccctttg tetateteet 1140
tttggaccgt ttgggttgaa ggggggtcct tattatttgg ggaaggagtc tgggggatgc 1200
tggggtaggg aggtagacto tgagggotto otgtagggca taaatcacac tttttacata 1260
attgcgagtt gtctcttaat gaaaagaaag tttgtacgta tgacacttca caccatttgc 1320
cttcttttct acaaaagagg tctagctgta agatggtgtt ataatttatg cttccctcag 1380
gatgccaggt ttctcccct taaagagtat atcgttgcca ggcggtactg cagaagaata 1440
tgtctttttt ttcttagcat ctgagagtca aattggtccc aattctcca
<210> 7
<211> 1216
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 7
taaagataca gggattgaaa tgtatggcct gaagtgcagg gtcatatagg tgtgggtggt 60
gaaaatgggg tttcctttag aaaaactcct atacgatggg tcatcaatat ttccaggaag 120
ccgcattete catagaaget ettggtaatg ggagetaetg gtagtacagt ggeatggagg 180
gggtgcagtg agagtgaaag agggtaaaag aacagtaaag agaaaaatat gataagggag 240
gggttcagtg agagtgaaag ggggtaagag aacagtaaag aaaaaaatat gacaaggagg 300
gccatgagga totacgatto tagttacttt cotcacggtt gtogcttgaa gagcaggtgc 360
agatecteta gaggiteaca ggaatageta gegitgiete eiggatitte gggiteetti 420
accgcagttg gggtagataa aatgactggg tagggtcctt cccaggatgt atctaaggat 540
ggggacttag aaggaaggga cttgactaat accatgtcac cagggtgcaa taattacttt 600
ccctcttctc gggaacaggt tccctgtaat gttttaagaa cttgttgata tttggccaag 660
gaggtgatgt ctgcaactaa gctggccatc tctcggtcaa gcacaaggtc cttggttagg 720
aagggccatc catacagcat tttgtatggg ctaagtcctg ctttttgggg agagttttgg 780
attettagta aggetgtagg caacagagca ggecatgeaa ggtgggttte ttgggttage 840
ttttttaaat gtcgtttgag tgcttcattc attttcttga cttttcctga ggattgtggc 900
ctccacgcgc agtgtaagtg atattgtatg cctaatgcct gggatactcc ctgggttact 960
gtagccttga aaacggggcc attgtcactc tgtaagcctc ggggaagtcc gaatctggga 1020
attatticat gaattagtgc ctttattaca tottggtoot tttotgtoot acaaaggaag 1080
geetetgeee aaccagtgaa aatatetace cagactagta gatactgaaa teeetgagat 1140
ttgggcatgt gggtaaaatc tagttgccag tcttctcctg agtaatggcc tgttctttgt 1200
tctcctgaag gagctt
<210> 8
<211> 976
<212> ADN
<213> Homo sapiens
agtgataatg gaatacttga aagtaatccc ctcactccag gaactagtgc tgagctggcc 60
aaactaatag ccctcactcg ggcactagaa ttaggagaag agaaaagggt aaatatatat 120
acagactata agtatgctta cctagtcctt catgcccatg cagcaatatg gagagaaagg 180
gaattoctaa ottocaaagg aacacotato aaacatcagg aagcoattag gatattatta 240
ttggtggtac agaaacctaa agaggtggca gtcctacact gctggggtca tcagaaaaaa 300
aaggaaaggg aaatagaagg gaactaccaa gcagatattg aagccaaaag agccgcaagg 360
caggaccete cattagaaat gettatagaa ggacceetag tgtggggtaa ecceeteeag 420
gaaagcaatc cccagtactc agcaggagaa ataaaatgga gaacctcacg aggacatact 480
ttcctcccct caggatggct agccaccaaa gaaggaaaaa tgcttttgcc tgcagctaac 540
caatggaaat tacttaaaac ccttcaccaa acctttcact taggattgat agcacccatc 600
```

```
agatggccaa attattattt actggatcag gccttttcaa aactatcaag caggtagtca 660
gggcctgtaa agtgtgccaa agaaataatc tcctgcactg caagccatac atttcaatcc 720
ctgtatcttt aacctccttg ttaagtttgt ctcttccaga atcaaagctg taaaactaca 780
aatggttott caaatggagt otcagatgca gtocatgact aagatatacc gcagccccct 840
ggagggggcc tgctagccca tgctccaatg ttaatgacat cgaaggcacc cctcccgggg 900
aaatotcaac tgcacaacco ctactatgto ccaattcago aggaagcagt taaagcggto 960
atcggccaac ctcccc
<210> 9
<211> 942
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 9
agaggagaac agcagcataa gcggctggca gaggtaggga aagaccagca agaagaaaag 60
agagaaagag aaagagaaag tcagagaaag agacagagag aggaagagac aaagagacag 120
aaagtcaaag aggtagtagt cagaaacaga gacaaaaaaa aggagtcaga aaqagggaca 180
gacacagaaa gtcaaaaaaa aagttaagaa gaaaggaaaa gacaaagaag aagtcgaaga 240
ggagaaagag agagatagaa gtagtaaaga aaaaaacagc atatcccatt cctttaaagc 300
cagggtaaat ttctatctac ccagccaagg catattctac ttatgtggat cttcaaccca 360
tatotgooto toagacagtt tgcaagaaat aatgaaatot atcottactt tacaatocca 420
aatagactot ttggcagcag tgactotoca aaactgcaga ggcctagaco tootcactgc 480
tgaaaaagga ggacactaca ccttcttagg ggaagaatgt tgtttttaca ctaaccagtc 540
ggggatagta tgagatgctg cccggagttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacaacg 600
cotttcaaat tottatacca acttotggag ttaggcaaca tggcttctcc cotttctagg 660
tectgtggca gecatettge tgttactege etttgggece tgtattttta acettettgt 720
caaatttgtt toototagaa togaggocat caagctacag atggtottac aaatggaaco 780
Ccaaaagagt tcaactaaca acttctaccg aggacccctg gatcaaccca ctggcacttc 840
coctggoda gagagttoco ototgaagga caccgcaact gpagggodd totttgodd 900
atccagcagg agtagctaga gtggtcatcg gccaaattgc ca
<210> 10
<211> 1375
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 10
ccccaatatt ctcttctga tggggaaaaa tggccacctg agggaagcac aaattacaat 60
actatectge agettgatet tttetgtaag agggaaggea aatggagtga aatacettat 120
gtccaagctt tctttcatt gagggagaat acacaactat gcaaagcttg caatttacat 180
cccacaggag gaccoctcag cttaccccca tatcctagcc tecetatage ttecetteet 240
attgatgata ctcctctt aatctcccct gcccagaagg aaataagcaa agaaatctcc 300
aaaggtccac aaaaaccccc gggctatcgg ttatgtcccc ttcaagctgt agggggaggg 360
gaatttggcc caaccogggt gcatgtcccc ttctccctct ctgatttaaa gcagatcagg 420
cagacctggg gaagttttca gatgatcctg ataggtacat agatgtccta cagggtctag 480
ggcaaacctt tgacctcact tggagagacg tcatgctact gttagatcaa accetggcet 540
ttaatgaaaa gaatgcggct ttagctgcag cctgagagtt tggagatacc tggtatccta 600
gtcaagtaaa tgaaagaatg acagccgaag aaagggacaa cttccctact ggtcagcaag 660
ccatececag tatggatece caetgggaet ttgacteaga teatggggae tggagtegta 720
aacatctgtt gatctgtgtt ctggaaggac taaggagaat tgggaaaaag cccatgaatt 780
attcaatgat atccaccata acccagggaa aggaagaaaa tccttctgcc ttcctcgagc 840
ggctacaaga ggccttaaga aaatatactc ccctgtcacc cgaatcactc gagggtcaat 900
tgattctaaa agataagttt attacccaat cagccacaga tatcaggaga aagctccaaa 960
agcaagccct gagccctgaa caaaatctag agacattatt aaacctggca accttggtgt 1020 tctataatag ggaccaagag gaacaggccc aaaaggaaaa gcgagatcag agaaaggccg 1080
cagcettagt catggeette agacaaacaa acettggtgg ttcagagagg tcagaaaatg 1140
```

WO 99/67395

```
gagcaggcca atcacctggt acggcttgtt atcagtgcgg tttactagga cactttaaaa 1200
aagattgtcc aataagaaac aagctgcccc ctcatccgtg tccactatgc cgaggcaatc 1260
actggaaggt gcactgcccc agaggatgaa ggttccctgg gttagaagcc cccaaccaqa 1320
tgatccaaca acaggactga gggtgcccgg ggcaagcacc agctcatgtc atcac
<210> 11
<211> 944
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 11
acctaggagg aactgtcttc aggacaggac tatagatgct tcctcccagg cgattaaggg 60
aaaaagacac aatgggtatt cagtaagtga taaggaaact cttgtagaag cagagttagg 120
aaaattgcct aataattggt ctgctcaaat gtgcgagctg tttgcactca gccaaacctt 180
aaaagtatta cagaatcagg aagaagccat ctataccaat tctaagttaa tatggactga 240
acgagaactt attaatagca aagaataatt gaaatcccaa acttacaagg ttttcaacaa 300
aagcacagtt tgctaaaagt taactgtgta acatgtatta tcctactacc acaaactctc 360
aaatgattto toagacagtt tgcaagaaac aatgaaacct atcottacto tacaatcoca 420
aatagactot ttggcagcag tgactotoca aaaccaccaa ggcctagacc tootcactgc 480
tgagaaagga ggactctgca cettettagg ggaagattgt tgtttttaca etaaccagte 540
agggatagtg tgagatgcca cccagcgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacacaa 600
tgcttttcaa accttatagc aacctctgga gttcggcgac tggcttttcc cctttctagg 660
tectgtgaca gecatettge tattactege ettegggeee tgtattttta acctectegt 720
caaatttgtt toototagga togaggooat caagotacag atggtottac aaatggaaco 780
ccaaatgage tegaetaaca aettetaetg aggaeeeetg gaeegaeeea etggeeettt 840
aactggctta aagagtttcc ctctggagga cactacaact gcagggcccc ttctttgccc 900
catccacagg aagttagcta gagcagtcat cacccaattc ccaa
<210> 12
<211> 963
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 12
tacaggaacc ccataatacg tccttggcaa attctattca gctccaactg ctaggagtgg 60
cccatttgtc ctgaaccctc aaatcatggg aatgagaaat gaatttagac tgaccacagc 120
ccttatgagt tttcagctac aggggtgtat agaaccctga taaggagttt tctttgtgtg 180
tggaagatcc ttctatattt gcctccccac caactggaca ggaacttgta ctttagccta 240
catagtacct cetgtgactt atcetttea gaagaggeag tagetgtgee catteatget 300
aagetteage egagageaat eteactaett eetetattgg etggtttagg atttactaee 360
acctaggaag tggactcaca gcctagatga aatctctctc caacttactc aaatccagga 420
ccaaatagac tcattagcag ctgtggttct ccgaaccagt gagcactaga tctccaatct 480
cctcactgcc gaaaggggag gaacatgcct ttttctgaac aaggaatgtt gtttttatgt 540
caataaatca ggcatagtga qaqatggaat taaatgactt caggatagag ctagcagact 600
acatggtggg acaaccgaaa ctacctcagg gttctcacag cctgttctcc actggcttct 660
tccattttta ggtcccttcc ttatgattat tctaggagta acctttggcc catgtctttt 720
cagttccttc atcctttcgt ttcttcctga atagaatcaa tgaaactaga aatgttactg 780
cagatggaac ctcagatgac ttcaaccagc acctattatc aaggacccct aaaccagcct 840
gccggcccat acccggacgt tgacacccaa accacctctc acgaggaaac ctcagctaca 900
gaaccccttc tatgccccta ttcagcagga agcaattaga gtggtcatcc tcccacaccc 960
caa
```

```
<210> 13
 <211> 1362
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens
 <400> 13
ccacaatatc ctcttccagg aggagaacga tggccacctg agggaagtat acactataat 60
accatectge aactagatet gttttgtaaa caagaaggea agtggattta ggtaccatat 120
gttcagacct ttttctcatt aagggatgat aacccacgat tgtgtaagac atgtaacctg 180
caccccacag ggagtcctca aattctaccc ccatacccag tecteccac ggeteeteet 240
actaatgcca aaccetetet ggettetaca geecaaaagg gaacaaataa aagageette 300
agagagecaa gagaceceae tggeeeetgg ctatgteete tteaggetgt aggaggggaa 360
tttggcccaa cccgagtaca tgttcccttt tctctctctg atctaaagca aattaaggca 420
gacttggatg aaagttctca gatgacccca atagatacgt agatggcctg ctgggtctgg 480
gacaatetti tgacetttee iggagagaga teaigttait gettgateag acctaacete 540
taatgagaag aatgetgett taacaggage eegagagttt ggggataeet ggtaceteag 600
ttaagtaagt gatagaatga catcagaaga gagcagttte ctactggcca gcaagcagte 660
cocagtatgg atocccactg ggaccotgac toggatoatg gggactggag toacaaacat 720
ttactgacct gtatcctaga agggttaagg agaactagga aaaagcccat gaactattca 780
atgatgtcta ctataaccca agggaaggaa gaaaacccta ttgccttcct caaaaggctg 840
agggaggett tgagaaaata tacteeetg teaceagatt eeetegaagg eeagttaatt 900
ttaaaggaca aatttattac tcagtcagct gcagacatta ggaaaaagct ccaaaagtta 960
geettgggee gageaaaatt tggaggeate attaaacetg geaaceteag tgttetatea 1020
tagggaccaa gaggaacagg ccgaaaagga aaagcaggat aagagaaagg ctgcagattt 1080
agtcatgccc tcagacaaac cttggcggtt caaagaggag aaaaaatgga gcaggccaat 1140
cacccagcag ggcttattat cagtgcagtt tacaaggaca ctttaaacaa gattgtccaa 1200
agagaaataa gccgccctct cacccatgtc cactatgcca aggtgatcac tggaaggcac 1260
actgtcccag aggacaaagg ttctctgggc cagaagtccc caaccagatg atccagcaac 1320
aggatggagg gtgcccgggg caagcaccag ctcgtgttgt ca
<210> 14
<211> 945
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 14
ttgcagatca atctcagact gctgtgctag caatgagtga ggcttcgtgg gcatgggacc 60
ctctgagcca ggcatgggat ataatgtcct tgtgtgccat ttgctaagac tgttggaata 120
gcacagtatt agggtgggag tggcccgatt ttccaggtgc tgtctgtcac cgcttccctt 180
ggctaggaaa gagaatteee tgacceettg ttetteeeag gtaaggeagt geeteaceet 240
getteagete acacteaggt gaetgeacce actgteetge ecceaetgte ggacaagece 300
cagtgagatg aacctggtac ctcagttgga aatgcagaaa tcacctgtct tctgcgtcac 360
tcacactggg agctgtagac tggagctgtt cctatttggc catcttggaa ccatctccca 420
aatagactet ttggcageag tgacteteca aaaccaccaa ggcctagace teeteattge 480
tgagaaagga ggactctgca ccttcttagg ggaggagtgt tgtttttata ctgaccagtc 540 agggatggta cgagatgcca cccgatgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcacacaaca 600
cctttcaaac tcttatacca acctctggag ttgggcaaca tggcttctcc cctttctcgg 660
toccattgca gccatcttgc tattactcgc cttcaggctg tgtattttta acctccttgt 720
caaatttgtt teetetagaa ttgaggeegt caagetacag atggtettae aaatgggace 780
ccaaatgagc tcaactaaca acttctgcca aggacccctg gaccaacctg ctggcccttt 840
cactggcctt aagagtteec ctetggaggg cactacaact geagggeece ttetttgeee 900
ctatccagca ggaagtagct agagcagtca tcacccaatt cccaa
```

```
<210> 15
<211> 939
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 15
agagctacct tggcaagtac tctaggagta tgggaaaatg aaaacaacaa actcacacac 60
cattttaaca tacacaatca ggtctgccca cccagcaagg tatattcttt gtatgtggaa 120
catcgaccta tatctgcctc cccactaact agacagccac ctgaatctta gtctttctaa 180
gtcccaacag taacattgcc ccaggaaatc agaccatatc agtatccctc aaagctcaa; 240
totqtcagtq caqaqccata caactaatac coctacttat aqqqtaaqqa atqqctact: 300
ctacaggaac cagaatagct agtttgttta cttcattatc ctactaccac acactetcaa 360
atgatttctc agacagtttg caagaaataa cgaaatctat ccttactcta caatcccaaa 420
tagacteett ggeageagtg accetecaaa acggetgagg cetagacete etcactgeea 480
agaaaggagg actctgcatt ttcttagggg aagagtgttt ttacactaac cagtcaggga 540
cagtatgaga tgccactcgg agtttacagg aaaaggcttc tgaagtcaga caatgccttt 600
caaactctat accaaactct ggagttgggc aacatggctt ctcccctttc taggtcccgt 660
gacagocato ttgotattat ttgoctttga gocctgtatt tttaatotoo ttttcaaatt 720
tgtttcctct ggatcgaggc catcgagcta cagatggtct tcacaaatgg aaccccaaat 780
gageteaact aacaacttet actgaggace cetggactaa cetgetgace ettteactgg 840
cctgaagaat tcccctctgg aggacactac aactgcaggg ctccttcttt gcccctatcc 900
agcaggaagt agctagagct gtcattgcct aattcctaa
<210> 16
<211> 979
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 16
agtgataatg gaatacttga aagtaateee eteaeteeee aggaaetagt geteagetgg 60
cagaactaat agccctcact cgggtactag aatcaggaga aggaaaaagg gtaaatatat 120
atacagacto taagtgtgct tacctagtco tocatgcoca tgcagcaata tggagagaaa 180
gggaatteet aactteegag ggaacaeeta teaaaeatea ggaageeatt aggaaattat 240
tattggctgt acagaaacct aaagaggtgg cagttttaca ctgccggggt catcagaaag 300
gaaaggaaag ggaaatacaa gggagccacc aagttgatat tgaagtcaaa agagccacaa 360
ggctggaccc tccattagaa atgcttatag gaggacccct agtatggggt aatcccctcc 420
gggaagccaa gccccagtac tcagcaggag aaatagaata gggaacttca tgaggacata 480
cttccctccc ctccagatqq ctaqccacca ataaaqqaaa aatacttttq cctqcagcta 540
accaatagaa attacttaaa accetteate aaacetteea ettaggeatt gatageacee 600
atgagatggc caaattatta tttactggac caggcctttt caaaactatc aagcagatag 660
tcagggcctg taaagtctgc caaagaaata atcccctgca ctgcaggcca tacattcaa 720
tecetgtate titaacetee tiettaaatt tgtetettee agaateaaag etgtaaaatt 780
acaaatagtt cttcaaatgg agccacagat gcagtccatg actaagatcc accacagacc 840
cctggaccag cctgctagcc catgctccaa tgttaatgac atcgaaggca ccccctcctg 900
aggaaatoto aactgcacaa cocotactao gooccaatto agcagaaago agttagagtg 960
gtcatcagcc aacctcccc
<210> 17
<211> 1774
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 17
catgctggta aaggaccgct agaatccagc agccaggacc actttctttg tggtcaagaa 60
aggtgggaaa acaggtgcag gactgctaca ctggtaagca taactaatcc gataagcaga 120
ggtccatggg tggttacgca ccctggaaag gaataagcat taggactata gaggacactc 180
```

13

```
taggactaat geteategga aaatgactag gggtaetgge atecestatgt tettttttea 240
gatgggaaat gttcccccca aggcagaaat gcccctaaga tgtattctgg agaaatggga 300
ccaatctgac catcagacac taagaaagaa atgacttata ttcttctgca gtaccacctg 360
gocacaatat ottottoaag gggcagaaac otggootoot gagggaagta taaattataa 420
caccatctta cagctagacc tettttgtag aaaagaagge aaatggagtg aagtgeeata 480
tgtacaaact ttcttttcat taagagataa ctcccaatta tgtaaaaagt gtgatttatg 540
coctacagga agocotoaga gtotacotoc cgacocoago aagacocoaa etecttetee 600
aactaataag gaccccctt caacccaaat ggtccaaaag gagatagaca aaggggtaaa 660
caatgaacca aagagtgcca atattacacg attatactcg ctccaagcag tgggaggaga 720
atttggccca gccagcgtgc atgtaccttt ttctctctca gatttaaagc aaattaaaat 780
agacctaggt aaattotoag ataaccotga tggctatatt gatgttttac aagggttagg 840
acaateettt gatetgaeat ggagagatat aatgttaetg etaaateaga caetaaceee 900
aaatgaaaaa agtgctgcca taacagcagc ctgagagttt ggcgaactct ggtatctcag 960
tcaggtcaat gataggatga caacagatga aagagaatga ttccccacag gccagcaggc 1020
agttcccagt gtagaccctc attaggacac agaatcagaa cttggagatt ggtgccacag 1080
acatttgcta acttgcgtgc tagaaggact aaggaaaact aggaagaagc ccatgaatta 1140
ttcaatgatg teceetataa cacagggaaa ggaagaaaat eetaetgeet ttetggagag 1200
actaagggaa ggattgagga agcatacete cetgteacet gactetatta aaggeeaact 1260
aatottaaag gataagttta toactoagto agotgoagag attaagaaaa aacttoaaaa 1320
gtatgcctta ggcccagagc aaaacttaga aaccctactg aacttggcaa cctcagtttt 1380
ttataataga gatcaggaag agcaggggaa tgggacaaat gggataaaaa aaaaaaaaa 1440
aggtgactgc tttagtcgtg gccctcaggc aaatggactt tggaggctcc agaaaaggga 1500
aaagctgagc aaattgaatg cctaacaggg cttgcttcta gtgtggtcta caaggacact 1560
ttaaaaaaga ttgtccaagt agaaacaagc tgccccttg tccatgcccc ttatgtcaag 1620
ggaatcactg gaaggeecac tgeeccagga gatgaaggte etetgagtea gaageeacta 1680
accagataat ccagcagcag gactgaggat gcccagggca agcgccagcc catgccatca 1740
ccctcacaga gccttgggta tgcttgacca ttga
<210> 18
<211> 938
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 18
tgtaggaaga actcccttca ggacaggaca atagatggtt cctcccaggt gattaaggaa 60
aaaagacaca gtattcagta agtgataagg aaactcttgt agaagcagag ttagaaaaat 120
tgcctaataa ttggtctgct caaatgtgtg agttgtttgc actcagccaa atcttaaagt 180
acttacagaa tcaggaagca gccatctata ccaattctaa gttaatatgg actaaacgag 240
gttttattag tagcaaagaa aaattaaaat cccaaactta caaggttttc aactaaagtt 300
tgccaaaagt taacagtgta acatgtatta tcctactatc acacactctc aaaggatitc 360
tcagacagtt tgcaagaaat aacgtaatct atccttactc tacagtccca aatagactct 420
ttggtagcag tgactctcca aaactgccga ggtctagacc tcctcaatgc tgagaaagga 480
gaactctgca ccttcttagg ggaagagtgc tgtttttaca ctaaccagtc agggatagta 540
tgagatactg cctgacgttt acaggaaaag gcttctgaaa tcagacaacg cctttcaagc 600
tettatacca acctetggag ttgggcaaca tggettetee cettgetagg teetgtggca 660
gccatcttgc tattacttgc cttcgggccc tgtattttta acctccttgt caaatttgtt 720
```

tectetagga teaaggeeat caagetacag atggtettae aaatggaaee ceaaatgage 780 teaactaaca aettetactg aggacacetg gaetgaeeea etggeeett caetggeeta 840 aagagtteee ttetggagga caetacaaet geagggeeee gtetteaeee etateeagea 900

```
<210> 19
<211> 1308
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

ggaagtagct agatcagtca ttgcccaatt cccaacag

```
<400> 19
gatgettgee ceaggeacee teagteetgt tgttggatea tetggteggg ggettetgge 60
ccaaagaacc tttgtcctct gaggcagtgc accttccagt gattgcctca gcattgtgga 120
catgggcaag ggggcagett gttteteact ggacaatett ttttaaggtg teetteeaaa 180
ccacactggt aacaagccct accaggtgat tggcctgctc tattttctgt cctctctgaa 240
ccaccaaggt tigicigict gagggicatg actaaggetg tggeettiet etgatetige 300
ttttcctttt tggcctgttc ctcttggtac ctattataga acactgaggt tgccaggttt 360
aacaatggct ccagattttg ttcagggcac agggctcatt ttggagcttt ctcctgatat 420
ctgcagctga ttgggtaata aacttatctt ttaggatcaa ttgactctca agagagttgg 480
gtgacagggg agtatattte ettgaggeet eccatageeg etetaggaag geagaaggat 540
tttcttcctt tccctgagtt ataaaagaca tcattgaaca actcatggac tttttcccaa 600
ttctccgtag tccttctaga acacaggtca gcagatgttt acgactccag tccccatgat 660
ctgagtctag acaccagtgg ggatccatac tggggatggc ctgctgactg gtagggaatt 720
tgtccctttc tttggctgtc attctatcat ttacttgact aagataccaa gtatctccaa 780
attotoaggo tgoagotaaa gotgoattot tttoattaaa ggocagggtt tgatotaata 840
gcatgacate tetecaagtg aggteaaagg tttgeeetag atecatagga cateagagaa 900
ggagaagggg acatacacct gagttagcca aattcccctc cctctacagc ttgaagggga 960
cataagcaat agcctgggga tttttgtggt cctttggaga tttctttgct tgtttccttc 1020
tgggtggggg agattagagg aggcttatca gtaataggaa ggggagctat agggaggcta 1080
ggatatgggg gtaagctgag aggtcatctt gtgggatgta aattgcaagc tttgcatagt 1140
tgtggatttt cottacaatg aaaataaagc ttggacataa ggtatttcac tccatttgcc 1200
ttccctctta cagaaaaggt caagetgcag gatagtactg taatttatac ttccttcagg 1260
tggccatttc ttcccatcag agagagaata ctggggctgg gccatagt
<210> 20
<211> 711
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 20
actgagagac aggactagct ggatttecta ggeegactaa gaateeetaa geetagetgg 60
gaaggtgacc acgtccacct ttaaacacgg ggcttgcaac ttagctcaca cctgaccaat 120
cagagagete actaaaatge taattaggea aagacaggag gtaaagaaat agecaateat 180
ctattgcctg agagcacage aggagggaca acaatcggga tataaaccca ggcattcgag 240
ctggcaacag cagccccct ttgggtccct tccctttgta tgggagctgt tttcatgcta 300
tttcactcta ttaaatcttg caactgcact cttctggtcc atgtttctta cggctcgagc 360
tgagettttg etcacegtee accaetgetg tttgecacea eegeagacet geegetgaet 420
cocatecete tggatectge agggtgteeg etgtgeteet gatecagega ggegeecatt 480
geogetecca attgggetaa aggettgeca ttgtteetge aeggetaagt geetgggttt 540
gttctaattg agctgaacac tagtcactgg gttccatggt tctcttctgt gacccacggc 600
ttctaataga actataacac ttaccacatg gcccaagatt ccattccttg gaatccgtga 660
ggccaagaac tccaggtcag agaatacgag gcttgccacc atcttggaag c
<210> 21
<211> 711
<212> ADN
<213> Homo sapiens
actgagagac aggactagct ggatttccta ggctgactaa gaatccctaa gcctagctgg 60
gaaggtgacc acatccacct ttaaacacgg ggcttgcaac ttagctcaca cctgaccaat 120
cagagagete actaaaatge taattaggea aagacaggag gtaaagaaat ageeaateat 180
ctattgcctg agagcacage aggagggaca atgateggga tataaaccca agtettegag 240
coggoaacgg caacccctt tgggtcccct ccctttgtat gggagctctg ttttcatgct 300
atttcactct attaaatctt gcaactgcac tcttctggtc catgtttctt acggcttgag 360
ctgagettte getegecate caccactget gtttgeegee accgeagace egeegetgae 420
```

toccatocot otggatoatg cagggtgtoc gotgtgotoc tgatocagog aggoaccoat 45 tgoogotoco aatogggota aaggottgoo attgttootg catggotaag tgootgggtt 5-catoctaatt gagotgaaca otagtoactg ggttocatgg ttotottotg tgacocacag 6-cttotaatag agotataaca otcacogoat ggoocaaggt tocattoott gaatocataa 6-cggocaagaac cocaggtoag agaacacgag gottgooacc atottgggag c 7-2-catggoagaaca cocaggtoag agaacacgag gottgooacc atottgggag c 7-2-catggoagaacacgag gottgooaccataggag c 7-2-catggoagaacacgag gottgooaccataggag c 7-catggoagaacacgag gottgooaccataggag c 7-catggoagaacacgag gottgooaccataggag c 7-catggoagaacacgag gottgooaccataggag c 7-catggoagaacacgag gottgooaccatagagaacacgag gottgooaccacacacacacacacacacacacacacacacacac													
<210> 22 <211> 2055 <212> ADN <213> Homo sapiens													
<220> <221> CDS <222> (1)(2055)													
<400> 22 ccc aag aca gcc aa Pro Lys Thr Ala As 1													
caa caa gtt ctt aa Gln Gln Val Leu Ly 20				gag gga 96 Glu Gly									
aaa gaa cta ttc ca Lys Glu Leu Phe Hi 35	c cct tgt gac s Pro Cys Asp 40	Met Val Leu	gtc aag tcc Val Lys Ser 45	ctt ccc 144 Leu Pro									
tct aat tcc cca tc Ser Asn Ser Pro Se 50	c cta gat aca r Leu Asp Thr 55	tcc tgg gaa Ser Trp Glu	gga ccc tac Gly Pro Tyr 60	cca gtc 192 Pro Val									
att tta tct acc cc Ile Leu Ser Thr Pr 65	a act gcg gtt o Thr Ala Val 70	aaa gtg gct Lys Val Ala 75	gga gtg gag Gly Val Glu	tct tgg 240 Ser Trp 80									
ata cat cac act tg Ile His His Thr 8	Val Lys Ser	tgg ata ctg Trp Ile Leu 90	cca aag gaa Pro Lys Glu	cct gaa 288 Pro Glu 95									
aat cca gga gac aa Asn Pro Gly Asp As 100	c gct agc tat n Ala Ser Tyr	tcc tgt gaa Ser Cys Glu 105	cct cta gag Pro Leu Glu 110	gat ttg 336 Asp Leu									
cgc ctg ctc ttc aa Arg Leu Leu Phe Ly 115		Gly Gly Lys	taa cta aaa Leu Lys 125										
atc ccc atg gcc ct Ile Pro Met Ala Le 130	c cct tat cat u Pro Tyr His 135	att ttt ctc Ile Phe Leu	ttt act gtt Phe Thr Val 140	ctt tta 432 Leu Leu									
ccc tct ttc act ct Pro Ser Phe Thr Le 145	c act gca cco u Thr Ala Pro 150	c cct cca tgc Pro Pro Cys 155	cgc tgt atg Arg Cys Met	acc agt 480 Thr Ser 160									

agc Ser	tcc Ser	cct Pro	tac Tyr	caa Gln 165	gag Glu	ttt Phe	cta Leu	tgg Trp	aga Arg 170	atg Met	cag Gln	cgt Arg	eee Pro	gga Gly 175	aat Asn	528
att Ile	gat Asp	gcc Ala	cca Pro 180	tcg Ser	tat Tyr	agg Arg	agt Ser	ctt Leu 185	tct Ser	aag Lys	gga Gly	acc Thr	ccc Pro 190	acc Thr	ttc Phe	576
act Thr	gcc Ala	cac His 195	acc Thr	cat His	atg Met	ccc Pro	cgc Arg 200	aac Asn	tgc Cys	tat Tyr	cac His	tct Ser 205	gcc Ala	act Thr	ctt Leu	624
tgc Cys	atg Met 210	cat His	gca Ala	aat Asn	act Thr	cat His 215	tat Tyr	tgg Trp	aca Thr	gga Gly	aaa Lys 220	atg Met	att Ile	aat Asn	cct Pro	672
agt Ser 225	tgt Cys	cct Pro	gga Gly	gga Gly	ctt Leu 230	gga Gly	gtc Val	act Thr	gtc Val	tgt Cys 235	tgg Trp	act Thr	tac Tyr	ttc Phe	acc Thr 240	720
caa Gln	act Thr	ggt Gly	atg Met	tct Ser 245	gat Asp	ggg Gly	ggt Gly	gga Gly	gtt Val 250	caa Gln	gat Asp	cag Gln	gca Ala	aga Arg 255	gaa Glu	768
aaa Lys	cat His	gta Val	aaa Lys 260	gaa Glu	gta Val	atc Ile	tcc Ser	caa Gln 265	ctc Leu	acc Thr	cgg Arg	gta Val	cat His 270	ggc Gly	acc Thr	816
tct Ser	agc Ser	ccc Pro 275	tac Tyr	aaa Lys	gga Gly	cta Leu	gat Asp 280	ctc Leu	tca Ser	aaa Lys	cta Leu	cat His 285	gaa Glu	acc Thr	ctc Leu	864
cgt Arg	acc Thr 290	cat His	act Thr	cgc Arg	ctg Leu	gta Val 295	agc Ser	cta Leu	ttt Phe	aat Asn	acc Thr 300	acc Thr	ctc Leu	act Thr	Gly	912
ctc Leu 305	cat His	gag Glu	gtc Val	tcg Ser	gcc Ala 310	caa Gln	aac Asn	cct Pro	act	aac Asn 315	tgt Cys	tgg Trp	ata Ile	tgc Cys	ctc Leu 320	960
ccc Pro	ctg Leu	aac Asn	ttc Phe	agg Arg 325	Pro	tat Tyr	gtt Val	tca Ser	atc Ile 330	cct Pro	gta Val	cct Pro	gaa Glu	caa Gln 335	tgg Trp	1008
aac Asn	aac Asn	ttc Phe	agc Ser 340	Thr	gaa Glu	ata Ile	aac Asn	acc Thr 345	Thr	tcc Ser	gtt Val	tta Leu	gta Val 350	GLY	cct Pro	1056
ctt Leu	gtt Val	tcc Ser 355	aat Asn	ctg Leu	gaa Glu	ata Ile	acc Thr 360	HIS	acc Thr	tca Ser	aac Asn	ctc Leu 365	1111	tgt Cys	gta Val	1104
aaa Lys	ttt Phe 370	Ser	aat Asn	act Thr	aca Thr	tac Tyr 375	Thr	acc Thr	aac Asn	tco Ser	caa Gln 380	. Cys	ato	agg Arg	tgg Trp	1152

gta Val 385	act Thr	cct Pro	ccc Pro	aca Thr	caa Gln 390	ata Iìe	gtc Val	tgc Cys	cta Leu	ccc Pro 395	tca Ser	gga Gly	ata Ile	tt: Phe	ttt Phe 400	1200
gtc Val	tgt Cys	ggt Gly	acc Thr	tca Ser 405	gcc Ala	tat Tyr	cgt Arg	tgt Cys	ttg Leu 410	aat Asn	ggc Gly	tct Ser	tca Ser	gaa Glu 415	tct Ser	1248
atg Met	tgc Cys	ttc Phe	ctc Leu 420	tca Ser	ttc Phe	tta Leu	gtg Val	ccc Pro 425	cct Pro	atg Met	acc Thr	atc Ile	tac Tyr 430	act Thr	gaa Glu	1296
caa Gln	gat Asp	tta Leu 435	tac Tyr	agt Ser	tat Tyr	gtc Val	ata Ile 440	tct Ser	aag Lys	ccc Pro	cgc Arg	aac Asn 445	aaa Lys	aga Arg	gta Val	1344
ccc Pro	att Ile 450	ctt Leu	cct Pro	ttt Phe	gtt Val	ata Ile 455	gga Gly	gca Ala	gga Gly	gtg Val	cta Leu 460	ggt Gly	gca Ala	cta Leu	ggt Gly	1392
act Thr 465	Gly	att Ile	ggc Gly	ggt Gly	atc Ile 470	aca Thr	acc Thr	tct Ser	act Thr	cag Gln 475	ttc Phe	tac Tyr	tac Tyr	aaa Lys	ota Leu 480	1440
tct Ser	caa Gln	gaa Glu	cta Leu	aat Asn 485	ggg Gly	gac Asp	atg Met	gaa Glu	cgg Arg 490	gtc Val	gcc Ala	gac Asp	tcc Ser	ctg Leu 495	gtc Val	1488
acc Thr	ttg Leu	caa Gln	gat Asp 500	caa Gln	ctt L e u	aac Asn	tcc Ser	cta Leu 505	gca Ala	gca Ala	gta Val	gtc Val	ctt Leu 510	caa Gln	aat Asn	1536
cga Arç	aga Arg	gct Ala 515	tta Leu	gac Asp	ttg Leu	cta Leu	acc Thr 520	gct Ala	gaa Glu	aga Arg	ggg Gly	gga Gly 525	acc Thr	tgt Cys	tta Leu	1584
ttt Phe	tta Leu 530	Gly	gaa Glu	gaa Glu	tgc Cys	tgt Cys 535	tat Tyr	tat Tyr	gtt Val	aat Asn	caa Gln 540	tcc Ser	gga Gly	atc Ile	gtc Val	1632
act Thi 545	Glu	aaa Lys	gtt Val	aaa Lys	gaa Glu 550	att Ile	cga Arg	gat Asp	cga Arg	ata Ile 555	Gin	cgt Arg	aga Arg	gca Ala	gag Glu 560	1680
gaq Gli	g ctt 1 Leu	cga Arg	aac Asn	act Thr 565	Gly	ccc Pro	tgg Trp	ggc Gly	ctc Leu 570	Leu	agc Ser	caa Gln	tgg Trp	atg Met 575	ccc Pro	1728
tg Tr	g att o Ile	ctc Leu	ccc Pro 580	Phe	tta Leu	gga Gly	cct Pro	cta Leu 585	Ala	gct Ala	ata Ile	ata Ile	ttg Leu 590	Leu	ctc Leu	1776
ct Le	c ttt u Phe	gga Gly 595	/ Pro	tgt Cys	ato : Ile	ttt Phe	aac Asr 600	Leu	ctt Leu	gtt Val	aac Asr	ttt Phe 605	AGT	tct Ser	tcc Ser	1824

```
aga atc gaa gct gta aaa cta caa atg gag ccc aag atg cag tcc aag
                                                                      1872
Arg Ile Glu Ala Val Lys Leu Gln Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys
                         615
act aag atc tac cgc aga ccc ctg gac cgg cct gct age cca cga tct
Thr Lys Ile Tyr Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser
                                                                      1920
                     630
gat gtt aat gac atc aaa ggc acc cet eet gag gaa atc tea get gea
Asp Val Asn Asp Ile Lys Gly Thr Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala
                                      650
caa cct cta cta cgc ccc aat tca gca gga agc agt tag agc ggt cgt
                                                                      2016
                                                   Ser Gly Arg
Gln Pro Leu Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser
                                                       670
                                                                      2055
cgg cca acc tcc cca aca gca ctt agg ttt tcc tgt tga
Arg Pro Thr Ser Pro Thr Ala Leu Arg Phe Ser Cys
                       680
<210> 23
<211> 28
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23
Pro Lys Thr Ala Asn Leu Val Ala Asp Ile Thr Ser Leu Ala Lys Tyr
Gln Gln Val Leu Lys Thr Leu Gln Gly Thr Tyr Pro
<210> 24
<211> 55
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 24
Glu Glu Gly Lys Glu Leu Phe His Pro Cys Asp Met Val Leu Val Lys
                                       10
 Ser Leu Pro Ser Asn Ser Pro Ser Leu Asp Thr Ser Trp Glu Gly Pro
Tyr Pro Val Ile Leu Ser Thr Pro Thr Ala Val Lys Val Ala Gly Val
 Glu Ser Trp Ile His His Thr
 <210> 25
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
```

19

Ala Ser Tyr Ser Cys Glu Pro Leu Glu Asp Leu Arg Leu Leu Phe Lys 20 25 30

Gln Gln Pro Gly Gly Lys 35

<210> 26

<211> 540

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Ile Pro Met Ala Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val Leu Leu
1 5 10 15

Pro Ser Phe Thr Leu Thr Ala Pro Pro Pro Cys Arg Cys Met Thr Ser 20 25 30

Ser Ser Pro Tyr Gln Glu Phe Leu Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn 35 40 45

Ile Asp Ala Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Ser Lys Gly Thr Pro Thr Phe 50 55 60

Thr Ala His Thr His Met Pro Arg Asn Cys Tyr His Ser Ala Thr Leu 65 70 75 80

Cys Met His Ala Asn Thr His Tyr Trp Thr Gly Lys Met Ile Asn Pro 85 90 95

Ser Cys Pro Gly Gly Leu Gly Val Thr Val Cys Trp Thr Tyr Phe Thr 100 105 110

Gln Thr Gly Met Ser Asp Gly Gly Gly Val Gln Asp Gln Ala Arg Glu 115 120 125

Lys His Val Lys Glu Val Ile Ser Gln Leu Thr Arg Val His Gly Thr 130 140

Ser Ser Pro Tyr Lys Gly Leu Asp Leu Ser Lys Leu His Glu Thr Leu 145 150 155 160

Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly
165 170 175

Leu His Glu Val Ser Ala Gln Asn Pro Thr Asn Cys Trp Ile Cys Leu 180 185 190

Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val Pro Glu Gln Trp 195 200 205

Asn Asn Phe Ser Thr Glu Ile Asn Thr Thr Ser Val Leu Val Gly Pro 210 215 220

Leu 225	Val	Ser	Asn	Leu	Glu 230	Ile	Thr	His	Thr	Ser 235	Asn	Leu	Thr	Cys	Val 240
Lys	Phe	Ser	Asn	Thr 245	Thr	Tyr	Thr	Thr	Asn 250	Ser	Gln	Cys	Ile	Arg 255	Trp
Val	Thr	Pro	Pro 260	Thr	Gln	Ile	Val	Cys 265	Leu	Pro	Ser	Gly	Ile 270	Phe	Phe
Val	Cys	Gly 275	Thr	Ser	Ala	Tyr	Arg 280	Суѕ	Leu	Asn	Gly	Ser 285	Ser	Glu	Ser
Met	Cys 290	Phe	Leu	Ser	Phe	Leu 295	Val	Pro	Pro	Met	Thr 300	Ile	Tyr	Thr	Glu
Gln 305	Asp	Leu	Tyr	Ser	Tyr 310	Val	Ile	Ser	Lys	Pro 315	Arg	Asn	Lys	Arg	Val 320
Pro	Ile	Leu	Pro	Phe 325	Val	Ile	Gly	Ala	Gly 330	Val	Leu	Gly	Ala	Leu 335	Gly
Thr	Gly	Ile	Gly 340	Gly	Ile	Thr	Thr	Ser 345	Thr	Gln	Phe	Tyr	Tyr 350	Lys	Leu
Ser	Gln	Glu 355	Leu	Asn	Gly	Asp	Met 360	Glu	Arg	Val	Ala	Asp 365	Ser	Leu	Val
Thr	Leu 370	Gln	Asp	Gln	Leu	Asn 375	Ser	Leu	Ala	Ala	Val 380	Val	Leu	Gln	Asn
Arg 385	Arg	Ala	Leu	Asp	Leu 390	Leu	Thr	Ala	Glu	Arg 395	Gly	Gly	Thr	Cys	Leu 400
Phe	Leu	Gly	Glu	Glu 405	Cys	Cys	Tyr	Tyr	Val 410		Gln	Ser	Gly	Ile 415	Val
Thr	Glu	Lys	Val 420	Lys	Glu	Ile	Arg	Asp 425	Arg	Ile	Gln	Arg	Arg 430	Ala	Glu
Glu	Leu	Arg 435	Asn	Thr	Gly	Pro	Trp 440	Gly	Leu	Leu	Ser	Gln 445	Trp	Met	Pro
Trp	Ile 450	Leu	Pro	Phe	Leu	Gly 455	Pro	Leu	Ala	Ala	Ile 460	Ile	Leu	Leu	Leu
Leu 465	Phe	Gly	Pro	Cys	Ile 470	Phe	Asn	Leu	Leu	Val 475	Asn	Phe	Val	Ser	Ser 480
Arg	Ile	Glu	Ala	Val 485	Lys	Leu	Gln	Met	Glu 490	Pro	Lys	Met	Gln	Ser 495	Lys
Thr	Lys	Ile	Tyr 500	Arg	Arg	Pro	Leu	Asp 505	Arg	Pro	Ala	Ser	Pro 510	Arg	Ser
Asp	Val	Asn 515	Asp	Ile	Lys	Gly	Thr 520	Pro	Pro	Glu	Glu	Ile 525	Ser	Ala	Ala

```
Gln Pro Leu Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser
     530
                           535
<210> 27
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 27
Ser Gly Arg Arg Pro Thr Ser Pro Thr Ala Leu Arg Phe Ser Cys
<210> 28
<211> 1080
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<220>
<221> CDS
<222> (1)..(1080)
<400> 28
acc tct ttt gta gaa aag gca aat gga gtg aag tgc cat aag tac aaa Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys
ctt tct ttt cat taa gag aca act cac aat tat gta aaa agt gtg att
Leu Ser Phe His Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile
tat gcc cta cag gaa gcc ttc aga gtc tac ctc cct atc cca gca tcc
Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser
ccg act cct tcc cca act aat aag gac ccc cct tca acc caa atg gtc
Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val
                           55
caa aag gag ata gac aaa agg gta aac agt gaa cca aag agt gcc aat
Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn
att ccc caa tta tga ccc ctc caa gca gtg gga gga aga gaa ttc ggc Ile Pro Gln Leu Pro Leu Gln Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly
cca gcc aga gtg cat gtg cct ttt tct ctc cca gac tta aag caa ata
                                                                          336
Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile
aaa aca gac tta ggt aaa tto toa gat aac oot gat ggo tat att gat
Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp
                               120
```

gtt Val	tta Leu 130	Gln	ggg Gly	tta Leu	gga Gly	caa Gln 135	Phe	ttt Phe	gat Asp	ctg Leu	aca Thr 140	Trp	aga Arg	gat Asp	ata lie	432
atg Met 145	tca Ser	ctg Leu	cta Leu	aat Asn	cag Gln 150	aca Thr	cta Leu	acc Thr	cca Pro	aat Asn 155	gag Glu	aga Arg	agt Ser	gcc Ala	acc Thr 160	48)
ata Ile	act Thr	gca Ala	gcc Ala	tga 165	Glu	ttt Phe	ggc	gat Asp	ctc Leu 170	tgg Trp	tat Tyr	ctc Leu	agt Ser	cag Gln 175	Val	52\$
aat Asn	gat Asp	agg Arg	atg Met 180	Thr	aca Thr	gag Glu	gaa Glu	aga Arg 185	gaa Glu	tga		ccc Pro				576
cag Gln	gca Ala	gtt Val 195	ccc Pro	agt Ser	cta Leu	gac Asp	cct Pro 200	cat His	tgg Trp	gac Asp	aca Thr	gaa Glu 205	tca Ser	gaa Glu	cat His	624
gga Gly	gat Asp 210	tgg Trp	tgc Cys	tgc Cys	aga Arg	cat His 215	ttg Leu	cta Leu	act Thr	tgt Cys	gtg Val 220	cta Leu	gaa Glu	gga Gly	cta Leu	672
agg Arg 225	aaa Lys	act Thr	agg Arg	aag Lys	aag Lys 230	tct Ser	atg Met	aat Asn	tac Tyr	tca Ser 235	atg Met	atg Met	tcc Ser	acc Thr	ata Ile 240	720
aca Thr	cag Gln	gga Gly	agg Arg	gaa Glu 245	gaa Glu	aat Asn	cct Pro	act Thr	gcc Ala 250	ttt Phe	ctg Leu	gag Glu	aga Arg	cta Leu 255	agg Arg	768
gag Glu	gca Ala	ttg Leu	agg Arg 260	aag Lys	cgt Arg	gcc Ala	tct Ser	ctg Leu 265	tca Ser	cct Pro	gac Asp	tct Ser	tct Ser 270	gaa Glu	ggc Gly	816
caa Gln	Leu	Ile	Leu	Lys	Arg	Lys	Phe	Ile	Thr	Gln	Ser	gct Ala 285	Ala	gac Asp	att Ile	864
aga Arg	aaa Lys 290	aaa Lys	ctt Leu	caa Gln	aag Lys	tct Ser 295	gcc Ala	gta Val	ggc Gly	ccg Pro	gag Glu 300	caa Gln	aac Asn	tta Leu	gaa Glu	912
acc Thr 305	cta Leu	ttg Leu	aac Asn	ttg Leu	gca Ala 310	acc Thr	tcg Ser	gtt Val	ttt Phe	tat Tyr 315	aat Asn	aga Arg	gat Asp	cag Gln	gag Glu 320	960
					gac Asp							ggc Gly				1008
agt Ser	cat His	gac Asp	cct Pro 340	cag Gln	gca Ala	agt Ser	gga Gly	ctt Leu 345	tgg Trp	agg Arg	ctc Leu	tgg Trp	aaa Lys 350	agg Arg	gaa Glu	1056

23

aag ctg ggc aaa ttg aat gcc taa Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala 355 360

1080

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys 1 5 10 15

Leu Ser Phe His

<210> 30

<211> 63

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile Tyr Ala Leu Gln Glu 1 5 10 15

Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser Pro Thr Pro Ser Pro 20 25 30

Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val Gln Lys Glu Ile Asp 35 40 45

Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn Ile Pro Gln Leu 50 55 60

<210> 31

<211> 79

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Pro Leu Gln Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly Pro Ala Arg Val His 1 5 10 15

Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile Lys Thr Asp Leu Gly 20 25 30

Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp Val Leu Gln Gly Leu 35 40 45

Gly Gln Phe Phe Asp Leu Thr Trp Arg Asp Ile Met Ser Leu Leu Asn 50 55 60

Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu Arg Ser Ala Thr Ile Thr Ala Ala 65 70 75

24

<210> 32

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gln Val Asn Asp Arg Met Thr

Thr Glu Glu Arg Glu

<210> 33 <211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Phe Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Leu Asp Pro His Trp Asp

Thr Glu Ser Glu His Gly Asp Trp Cys Cys Arg His Leu Leu Thr Cys

Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Ser Met Asn Tyr Ser

Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Arg Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe

Leu Glu Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys Arg Ala Ser Leu Ser Pro 65 70 75 80

Asp Ser Ser Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Arg Lys Phe Ile Thr Gln

Ser Ala Ala Asp Ile Arg Lys Lys Leu Gln Lys Ser Ala Val Gly Pro

Glu Gln Asn Leu Glu Thr Leu Leu Asn Leu Ala Thr Ser Val Phe Tyr

Asn Arg Asp Gln Glu Glu Gln Ala Glu Gln Asp Lys Arg Asp 135

<210> 34

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Lys Lys Gly His Arg Phe Ser His Asp Pro Gln Ala Ser Gly Leu Trp 1 5 10 15

Arg Leu Trp Lys Arg Glu Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala 20 25

<210> 35

<211> 685

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Pro Lys Thr Ala Asn Leu Val Ala Asp Ile Thr Ser Leu Ala Lys Tyr 1 5 10 15

Gln Gln Val Leu Lys Thr Leu Gln Gly Thr Tyr Pro Xāa Glu Glu Gly 20 25 30

Lys Glu Leu Phe His Pro Cys Asp Met Val Leu Val Lys Ser Leu Pro 35 40 45

Ser Asn Ser Pro Ser Leu Asp Thr Ser Trp Glu Gly Pro Tyr Pro Val 50 55 60

Ile Leu Ser Thr Pro Thr Ala Val Lys Val Ala Gly Val Glu Ser Trp 65 70 75 80

Ile His His Thr Xaa Val Lys Ser Trp Ile Leu Pro Lys Glu Pro Glu 85 90 95

Asn Pro Gly Asp Asn Ala Ser Tyr Ser Cys Glu Pro Leu Glu Asp Leu 100 105 110

Arg Leu Leu Phe Lys Gln Gln Pro Gly Gly Lys Xaa Leu Lys Ser Xaa 115 120 125

Ile Pro Met Ala Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val Leu Leu 130 135 140

Pro Ser Phe Thr Leu Thr Ala Pro Pro Pro Cys Arg Cys Met Thr Ser 145 150 155 160

Ser Ser Pro Tyr Gln Glu Phe Leu Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn 165 170 175

Ile Asp Ala Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Ser Lys Gly Thr Pro Thr Phe 180 185 190

Thr Ala His Thr His Met Pro Arg Asn Cys Tyr His Ser Ala Thr Leu 195 200 205

Cys Met His Ala Asn Thr His Tyr Trp Thr Gly Lys Met Ile Asn Pro 210 215 220

Ser Cys Pro Gly Gly Leu Gly Val Thr Val Cys Trp Thr Tyr Phe Thr 225 230 235 240

Gln Thr Gly Met Ser Asp Gly Gly Gly Val Gln Asp Gln Ala Arg Glu 245 250 255

Lys	His	Val	Lys	Glu	Val	Ile	Ser			Thr	Arg	Val		Gly	Thr
_	_		260	_				265					270		
Ser	Ser	Pro 275	Tyr	Lys	Gly	Leu	Asp 280	Leu	Ser	Lys	Leu	His 285	Glu	Thr	Leu
Arg	Thr 290	His	Thr	Arg	Leu	Val 295	Ser	Leu	Phe	Asn	Thr 300	Thr	Leu	Thr	Gly
Leu 305	His	Glu	Val	Ser	Ala 310	Gln	Asn	Pro	Thr	Asn 315	Cys	Trp	Ile	Cys	Leu 320
Pro	Leu	Asn	Phe	Arg 325	Pro	Tyr	Val	Ser	Ile 330	Pro	Val	Pro	Glu	Gln 335	Trp
Asn	Asn	Phe	Ser 340	Thr	Glu	Ile	Asn	Thr 345	Thr	Ser	Val	Leu	Val 350	Gly	Pro
Leu	Val	Ser 355	Asn	Leu	Glu	Ile	Thr 360	His	Thr	Ser	Asn	Leu 365	Thr	Cys	Val
Lys	Phe 370	Ser	Asn	Thr	Thr	Tyr 375	Thr	Thr	Asn	Ser	Gln 380	Cys	Ile	Arg	Trp
Val 385	Thr	Pro	Pro	Thr	Gln 390	Ile	Val	Cys	Leu	Pro 395	Ser	Gly	Ile	Phe	Phe 400
Val	Cys	Gly	Thr	Ser 405	Ala	Tyr	Arg	Cys	Leu 410	Asn	Gly	Ser	Ser	Glu 415	Ser
Met	Cys	Phe	Leu 420	Ser	Phe	Leu	Val	Pro 425	Pro	Met	Thr	Ile	Tyr 430	Thr	Glu
Gln	Asp	Leu 435	Tyr	Ser	Tyr	Val	Ile 440	Ser	Lys	Pro	Arg	Asn 445	Lys	Arg	Val
Pro	Ile 450	Leu	Pro	Phe	Val	Ile 455	Gly	Ala	Gly	Val	Leu 460	Gly	Ala	Leu	Gly
Thr 465	Gly	Ile	Gly	Gly	Ile 470	Thr	Thr	Ser	Thr	Gln 475	Phe	Tyr	Tyr	Lys	Leu 480
Ser	Gln	Glu	Leu	Asn 485	Gly	Asp	Met	Glu	Arg 490	Val	Ala	Asp	Ser	Leu 495	Val
Thr	Leu	Gln	Asp 500	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu 505	Ala	Ala	Val	Val	Leu 510	Gln	Asn
Arg	Arg	Ala 515	Leu	Asp	Leu	Leu	Thr 520	Ala	Glu	Arg	Gly	Gly 525	Thr	Cys	Leu
Phe	Leu 530	Gly	Glu	Glu	Cys	Cys 535	Tyr	Tyr	Val	Asn	Gln 540	Ser	Gly	Ile	Val
Thr 545	Glu	Lys	Val	Lys	Glu 550	Ile	Arg	Asp	Arg	Ile 555	Gln	Arg	Arg	Ala	Glu 560

Glu Leu Arg Asn Thr Gly Pro Trp Gly Leu Leu Ser Gln Trp Met Pro 565 570 575

Trp Ile Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile Ile Leu Leu Leu 580 585 590

Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu Leu Val Asn Phe Val Ser Ser 595 600 605

Arg Ile Glu Ala Val Lys Leu Gln Met Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys 610 620

Thr Lys Ile Tyr Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser Pro Arg Ser 625 630 635 640

Asp Val Asn Asp Ile Lys Gly Thr Pro Pro Glu Glu Ile Ser Ala Ala 645 650 655

Gln Pro Leu Arg Pro Asn Ser Ala Gly Ser Ser Xaa Ser Gly Arg 660 665 670

Arg Pro Thr Ser Pro Thr Ala Leu Arg Phe Ser Cys Xaa 675 680 685

<210> 36

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Thr Ser Phe Val Glu Lys Ala Asn Gly Val Lys Cys His Lys Tyr Lys $1 \hspace{1cm} 5 \hspace{1cm} 10 \hspace{1cm} 15$

Leu Ser Phe His Xaa Glu Thr Thr His Asn Tyr Val Lys Ser Val Ile 20 25 30

Tyr Ala Leu Gln Glu Ala Phe Arg Val Tyr Leu Pro Ile Pro Ala Ser 35 40 45

Pro Thr Pro Ser Pro Thr Asn Lys Asp Pro Pro Ser Thr Gln Met Val 50 55 60

Gln Lys Glu Ile Asp Lys Arg Val Asn Ser Glu Pro Lys Ser Ala Asn 65 70 75 80

Ile Pro Gin Leu Xaa Pro Leu Gin Ala Val Gly Gly Arg Glu Phe Gly 85 90 95

Pro Ala Arg Val His Val Pro Phe Ser Leu Pro Asp Leu Lys Gln Ile 100 105 110

Lys Thr Asp Leu Gly Lys Phe Ser Asp Asn Pro Asp Gly Tyr Ile Asp 115 120 125

Val Leu Gln Gly Leu Gly Gln Phe Phe Asp Leu Thr Trp Arg Asp Ile 130 135 140

PCT/FR99/01513

26

Met Ser Leu Leu Asn Gln Thr Leu Thr Pro Asn Glu Arg Ser Ala Thr Ile Thr Ala Ala Xaa Glu Phe Gly Asp Leu Trp Tyr Leu Ser Gln Val 170 Asn Asp Arg Met Thr Thr Glu Glu Arg Glu Xaa Phe Pro Thr Gly Gln Gln Ala Val Pro Ser Leu Asp Pro His Trp Asp Thr Glu Ser Glu His 200 Gly Asp Trp Cys Cys Arg His Leu Leu Thr Cys Val Leu Glu Gly Leu Arg Lys Thr Arg Lys Lys Ser Met Asn Tyr Ser Met Met Ser Thr Ile Thr Gln Gly Arg Glu Glu Asn Pro Thr Ala Phe Leu Glu Arg Leu Arg Glu Ala Leu Arg Lys Arg Ala Ser Leu Ser Pro Asp Ser Ser Glu Gly Gln Leu Ile Leu Lys Arg Lys Phe Ile Thr Gln Ser Ala Ala Asp Ile 280 Arg Lys Lys Leu Gln Lys Ser Ala Val Gly Pro Glu Gln Asn Leu Glu Thr Leu Leu Asn Leu Ala Thr Ser Val Phe Tyr Asn Arg Asp Gln Glu Glu Gln Ala Glu Gln Asp Lys Arg Asp Xaa Lys Lys Gly His Arg Phe Ser His Asp Pro Gln Ala Ser Gly Leu Trp Arg Leu Trp Lys Arg Glu 345 350 Lys Leu Gly Lys Leu Asn Ala Xaa 355

<210> 37

<211> 26

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 37

ggaccataga ggacactcca ggacta

<210> 38

<211> 25

<212> ADN

<213> Homo sapiens

WO 99/67395

PCT/FR99/01513

<400> 38 cctcagtcct	gctgctggat	catct	25
<210> 39 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 39 cctccaagca	gtgggaggaa	gagaatt	27
<210> 40 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 40 ccttccctgt	gttattgtgg	acatcatt	28
<210> 41 <211> 30 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 41 ggaagaagtc	tatgaattat	tcaatgatgt	30
<210> 42 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 42 gggacacaga	atcagaacat	ggagatt	27
<210> 43 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 43 gccttcagaa	gagtcaggtg	acagaga	27
<210> 44 <211> 25 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 44 gagcctccaa	agtccacttg	cctga	25

<210> 45 <211> 29 <212> ADN			
<213> Homo	sapiens		
<400> 45 gatttcagta	tctactagtc	tgggtagat	29
<210> 46 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	canians		
	sabrens		
<400> 46 ctaggaaatc	cagctagtcc	tgtctca	27
<210> 47 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	saniens		
<400> 47	Japiens		
	caacttagtt	gcagacat	28
<210> 48 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 48 ggacgctgca	ttctccatag	aaactctt	28
<210> 49 <211> 29 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 49	atacacaacc	aactcccaa	29
<210> 50 <211> 26 <212> ADN <213> Homo	sapiens		
<400> 50	tatccaacag	ttagta	26
		-	

WO 99/67395

PCT/FR99/01513

<210> 51 <211> 30 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 51 ccatctacac	tgaacaagat	ttatacactt		30
<210> 52 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 52 aatgccagta	cctagtgcac	ctagcact		28
<210> 53 <211> 31 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 53 cgaatacaac	gtagagcaga	ggagcttcga	a	31
<210> 54 <211> 28 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 54 agcccaagat	gcagtccaag	actaagat		28
<210> 55 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 55	ggttgtgcag	ctgagat		27
<210> 56 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens			
<400> 56 cccttaccaa	gagtttctat	ggagaat		27
<210> 57 <211> 27 <212> ADN <213> Homo	sapiens			

<400> 57 accgctctaa ctgcttcctg ctgaatt															
<210 <211 <212 <213	> 42 > PR	0 T	apie	ns											
<400 Thr 1	> 58 Ser	Phe	Val	Glu 5	Lys	Ala	Asn	Gly	Val 10	Lys	Cys	His	Lys	Tyr 15	Lys
Leu	Ser	Phe	His 20	Xaa	Glu	Thr	Thr	His 25	Asn	Tyr	Val	Lys	Ser 30	Val	Ile
Tyr	Ala	Leu 35	Gln	Glu	Ala	Phe	Arg 40	Val	Tyr	Leu	Pro	Ile 45	Leu	Pro	Ala
Ser	Pro 50	Thr	Pro	Ser	Pro	Thr 55	Asn	Lys	Asp	Pro	Pro 60	Ser	Thr	Gln	Met
Val 65	Gln	Lys	Glu	Ile	Asp 70	Lys	Arg	Val	Asn	Ser 75	Glu	Pro	Lys	Ser	Ala 80
Asn	Ile	Pro	Gln	Leu 85	Xaa	Pro	Leu	Gln	Ala 90	Val	Gly	Gly	Arg	Glu 95	Phe
Gly	Pro	Ala	Arg 100	Val	His	Val	Pro	Phe 105	Ser	Leu	Pro	Asp	Leu 110	Lys	Gln
Ile	Lys	Thr 115	Asp	Leu	Gly	Lys	Phe 120	Ser	Asp	Asn	Pro	Asp 125	Gly	Tyr	Ile
Asp	Val 130	Leu	Gln	Gly	Leu	Gly 135	Gln	Phe	Phe	Asp	Leu 140	Thr	Trp	Arg	Asp
Ile 145		Ser	Leu	Leu	Asn 150	Gln	Thr	Leu	Thr	Pro 155	Asn	Glu	Arg	Ser	Ala 160
Thr	Ile	Thr	Ala	Ala 165	Xaa	Glu	Phe	Gly	Asp 170	Leu	Trp	Tyr	Leu	Ser 175	Gln
Val	Asn	Asp	Arg 180	Met	Thr	Thr	Glu	Glu 185	Arg	Glu	Xaa	Phe	Pro 190	Thr	Gly
Gln	Gln	Ala 195	Val	Pro	Ser	Leu	Asp 200	Pro	His	Trp	Asp	Thr 205	Glu	Ser	Glu
His	Gly 210		Trp	Cys	Cys	Arg 215	His	Leu	Leu	Thr	Cys 220	Val	. Leu	Glu	Gly
Leu 225	Arg	Lys	Thr	Arg	Lys 230	Lys	Ser	Met	. Asn	Tyr 235	Ser	Met	. Met	Ser	Thr 240
Ile	Thr	Gln	Gly	Arg 245	Glu	Glu	ı Asn	Pro	250	Ala	. Phe	Leu	ı Glu	Arg 255	Leu

Arg	Glu	Ala	Leu 260	Arg	Lys	Arg	Ala	Ser 265	Leu	Ser	Pro	Asp	Ser 270	Ser	Glu	
Gly	Gln	Leu 275	Ile	Leu	Lys	Arg	Lys 280	Phe	Ile	Thr	Gln	Ser 285	Ala	Ala	Asp	
Ile	Arg 290	Lys	Lys	Leu	Gln	Lys 295	Ser	Ala	Val	Gly	Pro 300	Glu	Gln	Asn	Leu	
Glu 305	Thr	Leu	Leu	Asn	Leu 310	Ala	Thr	Ser	Val	Phe 315	Tyr	Asn	Arg	Asp	Gln 320	
Glu	Glu	Gln	Ala	Glu 325	Gln	Asp	Lys	Arg	Asp 330	Xaa	Lys	Lys	Gly	His 335	Arg	
Phe	Ser	His	Asp 340	Pro	Gln	Ala	Ser	Gly 345	Leu	Trp	Arg	Leu	Trp 350	Lys	Arg	
Glu	Lys	Leu 355	Gly	Lys	Leu	Asn	Ala 360	Xaa	Xaa	Gly	Leu	Leu 365	Pro	Val	Arg	
Ser	Thr 370	Arg	Thr	Leu	Xaa	Lys 375	Arg	Leu	Ser	Lys	Xaa 380	Lys	Xaa	Ala	Ala	
Pro 385	Ser	Ser	Met	Pro	Leu 390	Ile	Ser	Arg	Glu	Ser 395	Leu	Glu	Gly	Pro	Leu 400	
Pro	Gln	Gly	Thr	Lys 405	Val	Leu	Xaa	Val	Arg 410	Ser	His	Xaa	Pro	Asp 415	Ser	
Ser	Ser	Arg	Thr 420													
	0> 5: 1> 3:															
	2> A 3> H	DN omo	sapi	ens												
	0> 5 acta	9 caa	atgg	ttct	tc a	aatg	gagc	с са								32
<21 <21	0> 6 1> 3 2> A 3> H	2	sapi	ens												
	0> 6 gcag	0 tcc	aaga	tgca	gt c	catg	acta	a ga								32
<21 <21	.0> 6 .1> 1 .2> A	740	sapi	ens												

34

```
<400> 61
aggttggctg acaaccgctc ttaactgctt catgctgaat tggggcatag taggggtcgt 60
gcagttgaga tttccttggg aggggtgcct tcaatgtcat caacattgga gcatgggcta 120
gcaggccagt ccaggggtcc gcggtagatc ttagtcatgg actgcatctg gggctccatt 180
tgaagaacca tttgtagttt tacagcttcg attctggaag agacaaacgt aacaaggagg 240
ttaaagatac aaggattgaa atgtacggcc tgaagtgcag gggcatatga gtgtgggcgg 300
tgcaagtggg gtttccttta gaaaaactcc gatacaatag ggcatcaata tttctaggaa 360
gccacattct ccatagaage teteggtaag gggagetaet ggtagtacag cagcatacag 420
ggggtgcagt gagagtgaaa gggggtaaga gaacagtaaa aagaaaaata tgacaaggga 480
gggccaagag gatctacgat tctagttact ttcctcacgg ttgtcgcctg aagagcaggc 540
gcagatecte tagaggttea caggaatage tageattgte tgetggatte tegggtteet 600
ttggcagtat ccagggtttg gctcgagtgt gacttatcca agactccact ccagccactt 660
aactgcggtt agggtagata aaatgactgg gtagggtcct tcccaggatg tgtgtaggga 720
tggggaatta aaggggaagg gacttgacta ataccatgtc accagggtgg aataattcct 780
ticcctcctc tcagggacag gttccctgta atgttttaag aactcgttga tatttggcta 840 aggaggtgat gtctgcaact aagttggccg tctctcagtc aagcacaagg tcattggtta 900
ggaagggetg tecatacage atéteatatg gaetaagtee tgetttttgg ggaeagttte 960 ggattettag taaggetata ggeaacagag caggecatge aaggtgggtt tettgggtta 1020
gettttttag atgtegtttg agtgttteat teattttete aactttteet gaggategtg 1080
gcctccaggc acagtgtaag tgatattgta tacctaacgc ctgggatact ccctgcgtta 1140
ctgcagcctt gaaattgggg ccattgtcac tctgtaaacc tcagggaagt ccgaatctgg 1200
gaattattte atgaattagt actttatta ectettggge ettttetgte etacaaggga 1260
aggeotocae coaaccagtg aaagtaccca gattagtaga tactgaaatc totgagattt 1320
gggcatgtgg gtaaaatcta gttgctagtc ttctcctggg taatggcctg ttctttgttc 1380
tectgaagga gettggeaat aaggeagggg attatttett tggeacaett caeaggeeet 1440
gactatetge ttgacagttt tgaaaaggee tggteeagta aataatgatt tggeeatetg 1500
atgggtgctg tcaatgccta agtgaaaggt ctggtgaagg gttttaagta atttccattg 1560
gttagctgca ggcaaaagta ttttttcttt ggtggctggc catcctgagg agaggaaact 1620
atgtcctcgt gagtttcccc attccatttc ttctgctgag tactggagct tggtttccca 1680
gaggggatta ccccatacta ggggtccttc tgtaagcatt tctaatggag agtcctgcct 1740
<210> 62
<211> 7140
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 62
ttggtcttaa gaacacaaat gatatggctc caatgactgg aggaacacca gggtccttgg 60
totcacgotg atttagataa aacgactgtc aggcotctga goocaagcta agccatcotc 120
ccctgtgacc tgcacgtata catccagatg gcctgaagta accaaagaat cacaaaagca 180
gtgaaaatgg cetgtteetg cettaactga tgacatteea ceattgtgat ttgtteetge 240
cccatcttaa ctgagcgatt aaccttgtga aatteettet cetggeteaa aaceteeeee 300
actgagcacc ttgtgacccc cgcccctgcc cctaagagaa aacccccttt gattataatt 360
ttccactacc cacccaaatc ctataaaatg geoccacccc tateteeett egetgaetee 420 ttttteggae teagecegee tgcacccagg tgaaataaac ageettgttg etcacacaaa 480
gcctgtttgg tggactctct tcacacggac gctcatgaca tttggtgcca aaacctggga 540
taggaggact cetteaggag accagtecce tgteettgee eteactetgt gaggacatee 600
acctacaacc ttgggtcctc agaccaacca gcccaaggaa cagctcacca atttcaaatc 660
aggtaagcag tottttcact ctcttctcca gcctctcttg ctacccttca aactccctct 720
ctcactaccc ttcaatctcc ctgtccttcc aattccagtt ctttttcatc tctagtagag 780
acaaaggaga cacattttat ccatggaccc aaaactccag caccagtcac ggacttggga 840
agacagtett ceettggtgt ttaateactg eggggaegee tgeetgatta tteacceaea 900
ctccattggt gtctgatcac ggtggggaca cctgccttgg tcactcaccc acattccctt 960
ggtggtacgt caactgcaaa agcaggggac gcctgctttg gctgctcacc caccccttc 1020
totgtgtoto tacctttoto tttaaactta cotocttoac tatgggcaaa ottotgcoot 1080
```

ccattcccc ttcttcccc ttagcctgtg ttcttaaaaa cctaaaacct cttcaactca 1140

35

cacctgacct aaaacctaaa tgccttattt tcttctgcaa cactgcgtgg ctgcagtaca 1200 aacttgataa tagctttaaa tggccagaat atggcacttt caatttctcc atcctacaag 1260 atotagataa tittigigga aaaatggaaa aatggiotga gatgootgao giocaggoat 1320 tettttacae attggteect ecctagtete tgeteecaat gegaeteate ecaaatetti 1380 cttetttete teetgtetgt teetteagte teeaceceaa getetgagte etttgaatee 1440 teetttgeta cagacecate tgaactetee ecteeteece aggetgetee teaccaggee 1500 gagecaggte ceaattette eteageetet geteeceeae cetataatee tittateace 1560 tectetecte acacteagte eggettacag titegitetg tgaetagece tececeatet 1620 gcccaacaat ttcctcttaa agaggtggct ggagctaaag gcatagtcaa ggttaatgct 1680 cetttttett tatetgacet eteccaaate agttagegtt taegetettt tteateaaat 1740 ataaaaaccc agccagttca tggcccatct ggcaacaacc cttacaggct ttacagccct 1800 agaccetgaa gggtcagaag geegtettat teteaatatg cattttatta eecaateege 1860 teccaacatt aaataaaget ecaaaaatta aattetggee etcaaaceee acaacaggae 1920 ttaattaacc tcacttcaag gtgtacaaga atagagtaga ggcagccaag tagcaacgta 1980 tttgagttgc aatteettge etcaactetg agagaaacee cagecacate tecageaaac 2040 aagaacttca aaacacctga actgcagcag ccaggcgttc ctccaggacc acctccccca 2100 ggatcttgct tcaagtgccg gaaatctgac cattgggcca aggaatgcct gcagcccagg 2160 attectecta agecacgtee catttgtgea ggaccecact ggaaategga etgtecaact 2220 cacceggeag ceaateceag ageceetgga actetggeee aaggetetet gaetgaetee 2280 ttcccagate ttctcggett ageagetgaa gactgacaet geeegateae ttcagaagte 2340 cectggacea teaeggatae tgagetteag gtaaetetea eagtggagge taagteeate 2400 coctetttaa togatacagg ggctacccac tocacatoac cttottttca agggcctgtt 2460 tocctttocc coataactgt tgtgggtatt gacggccaag cttcaaaacc cottaaaact 2520 coccactot ggtgccaact tggacaacat tottttatgc actotttttc agttatoctc 2580 acctgcccag ttcccttatt aggccgagac attttaacca aattatctgc ttccccgact 2640 attectggge tacagecaca teteettgee gecettette ecaacecaaa geeteettea 2700 tatetteete teatateece ecacettaae ecacaagtat gggacacete taeteectee 2760 ctggcaaccg atcacacgee cattactate ceattaaaae etaateacce ttaccetget 2820 caatgccagt atcccatacc acaacaggct ttaaagggat tgaagcctgt tatcacttgc 2880 ctgctacage acgggettet aaaacetata aactetecat acaatteece cattttacet 2940 gtctaaaaac cagataagtc ttacaggtta gttcagaatc tgcaccttat caaccaaatt 3000 gttttgccta tccaccctgt agcacccaac tcgtacactc ttttgtcctc aatgccttcc 3060 cccacaactc actattccgt tcttgatctt aaagatgctt ttttcactat tcccctgcac 3120 contratore agenticit typitttace tygactyace etgacaccea teagteerag 3180 cagettacet gggetgtact geogeaagge ticagggaca geoeteatta etteageeaa 3240 getettete atgatttact ttettteeac etetetgett eteacettat teaatatatt 3300 gatgacette taetttgtag ecceteettt aaatettete aacaagacae ecteetgete 3360 cttcaacatt tgttctccaa aggatatcgg gtatccccct ccaaagctca aatttcttct 3420 ccatctgtta catacctcgg cataattctt catgaaaaca catgtgctct ccctgccaat 3480 tgcgtctcca actgatctct caaatcccaa cctcttctac aaaacaacaa ctcctttccc 3540 tectaggeat ggttggatae ttttgeettt ggataeetgg ttttgeeate etaacaaaat 3600 cattatataa actcacaaaa ggaaacctag ctgaccccat agattctaaa tcctttcccc 3660 actoctottt coattoottg aagacagott tagagactgo toccacacta gototocotg 3720 totoatocca accottttoa ttacacacag cogaagtgca gggotgtgca gtoggaatto 3780 ttacacaagg accgggacca tgccctgtag cctttttgtc caaacaactt gaccttactg 3840 ttttaggctc gccatcatgt ctccatgcgg tagcttccgc tgccctaata cttttagagg 3900 coctoaaaat cacaaactat gotoaactoa etetetacag eteteacaae ttecaaaatc 3960 tattttcttt ctcacacctg acgcatatac tttctgctcc ccggctcctt cagctgtatt 4020 cactetttgt tgagtetece acaattacea ttetteetgg eccagaette aatetggeet 4080 cocacattat totggataco acacotgaco otgatgattg tatgtototg atotacotga 4140 cattcacccc atticcccat atttccttct tttctgttcc tcatgttgat cacatttggt 4200 ttactgacgg cagttccacc aggcctgatc gccactcacc agcaaaggca ggctatgcta 4260 tagaatette cacatecate attgaggeta etgetetgee eccetecaet aceteteage 4320 aagccgaact gattgcctta actcgggcct tcactcttgc aaagggacta cacgtcaata 4380 tttatactga ctctaaatat gccttccata tcttgcacca ccatgctgtt atatgggctg 4440 aaagaggttt cctcactacg caagggtcct ccatcattaa tgcctcttta ataaaaactc 4500 ttctcaaggc tgctttactt ccaaaggaag ctggagtcac acactgcaag ggccaccaaa 4560 aggogtcaga toccattact ctaggaaatg cttatgctga taaggtagct aaagaagcac 4620

PCT/FR99/01513

WO 99/67395

```
ctagogttoc aacttotgto cotoatggoo agtttttoto ottoocatoa gtoattocca 4680
cotactocco cattgaaact toogootato aatotottot cacacaaggo aaatggttot 4740
tagaccaagg aaaatatete ettecageet cacaggeeea ttetattetg teateattte 4800
ataacetett ceatgtaggt tacaageeae tagteeaeet ettagaacet eteattteet 4860
tocatogtgg aaacatatoo toaaggaaat cacttotoag tgttocatot gotattotac 4920
tacccctcag ggattgttca ggccccctcc cctccctaca catcaagctc ggggatttgc 4980
ccctgcccag gactggcaaa ttgactttac tcacatgccc tgagtcagga aactaaaata 5040
cctcttggtc tgggtagaca ctgtcactgg atgggtagag gcctttccca cagggtctga 5100
gaaggccact gcagtcattt cttcccttct gtcagacata attccttggg ttggccttcc 5160
cacctctata cagtccaata acggagcagc ctttattagt caaatcacct gagcagtttt 5220
traggetett ggtattragt ggaacettrg tacceettae tgteetraat ettraggaaa 5280
ggtagaatgg actaatggtc ttttaaaaac acaccccacc aaactcagcc tccaacttaa 5340
aaaggaggat agagcccaaa aactcgcaac caagctagta attatgctga acccccttgg 5400
gcacteteta attggatgte ttaggteete ecaaatetta gteetttaat atetgttttt 5460
ctccttctct tattcggacc ttgtgtcttc cgtttagttt ttcaattcat acaaaaccgc 5520
atccaggcca tcaccaatcg ttctatacaa taaatgctcc ttctaacaac cccacaatat 5580
egeceettae cacaaaatet teetteaget taatetetee cactetaggt teecatgeeg 5640
cccataatcc ctctcgaagc agccctgaga aacatagccc attatctctc cataccaccc 5700
ccaaaatttt tgctgcccca acacttcaac actattttac attattttc ttattaatat 5760
aagaagacag caatgtcagg cetetgagee caagecatea tateceetgt gacetgcaca 5820
tatacateca gatggeetga agtaactgaa gaateacaaa agaagtgaaa atggeetgtt 5880
cotgecttaa cogatgacat tocaccactg tgatttgtto otgeocoacc ttaactgage 5940
aattaacett gggaaattee tteteetgge teaaaacete eeceaetgag eacettgtga 6000
cocctgccc tocactaccc acccaaatcc tataaaatgg coccacccca totcccttag 6060
ctgactcctt ttttggactc agcccgcctg cacccaggtg aaataaacag ccttgttgct 6120
cacacaaagc ctgtttggtg gactctcttc acagggacgg gggtgacaac aacacggaca 6180
cacatggagt ggttttaagg agcagagagt ttaatacgca aaaaagaagg aagaggctcc 6240
cctgtacaga cacagaggga gggggctcca agccgagaga aggaaacccc atgtgcagtg 6300
gaaaagtggt tgattatact gggaggctgg aggaggcggt gtctgatttg cacagggccc 6360
aggggattgg gttgaccagg tgtatcattc atgtaccccg caaaaaacct ggccctccca 6420
cctcagccct ttaatatgca aatgtgggtt gccatgatgt tctgaaaaca catgaattat 6480
ctggaggggg ccatgacact tggtacatgt gctgacaaga agagggtggg aatcgccatg 6540
gtggccatgt tgggtggacc tagtttttaa tagcctgcat ttgcatatca aagtttgctg 6600
gcctggctct ttaagctgtc ttttctgtta gaaaaggaat ggtttggaat gggtgagggt 6660
tgcttcttat tacaagaaaa tttccaaaaa cctttactct ttctagctgc caaaaaacta 6720
tttcttaata acttatgtat taccataatt aggcagcacc aaagatccct gcaggtcaga 6780
ccactgcaat taacatgctg gctttactgc tgattatggt agctgcatcc acctagcctc 6840
tcatattgca actgcctgac ctctgccacc ccacgagcca cttatcccca cttataatca 6900
gcccatttcg attgtaacat ctgccactta ttcccgacgt tgtggtatat cctatagatg 6960
aattcattca acatccattc caacaccacc totottgoot tootatactc totggagagt 7020
gaattactga gtcacatgat cttcactgca gtcatttgtg gctatgtgac atagttctgg 7080
acagtgaaca tagacagaag teeetgggge gggetteett tetgggatga gggeaaaaeg 7140
```

```
<210> 63
<211> 44100
<212> ADN
<213> Homo sapiens
```

<400> 63						
tgcctttatt	tccgtaggct	ggtcatatgg	cgctagcact	cacataaagc	taccgaggag	60
agcgaatgaa	accaaaatca	ctttaccttc	acagcacgag	gccgtcgtcc	ctctcgatat	120
tiggcccgtg	tgtcgcatac	cgccctctgg	acgtggtgat	caaataaact	ccctagctcc	180
cegeegeteg	acqccatctt	gcctactttg	atcctcgcag	ggaggacaac	atccgcccta	240
ctgagctccc	ttttatccaa	taaqaqaqcq	ggatgagtta	aggagtgcca	ggattggctg	300
gagaatcgac	agcgtcggcc	atcotttcct	gcgtgcgaag	atttgatgaa	cgaggtgccg	360
cccccgagcg	acteageaga	gaggcgcggt	gggtgacaga	agctttcttg	tcccacccac	420
tacaggetta	cggcaggatg	cgcagcgggg	agagggggcg	gggccgcagg	gggcggggcc	480

gategatete eteeggetee gaegteeteg geetgeeggg teeegggtee titgeggege 540 tagggtgggc gaacccagag cgacgetecg ggacgatgtg gggcagegat egeetggegg 600 gtgetggggg aggeggggeg geagtgactg tggeetteae caacgetege gaetgettee 660 tecacetgee geggegtete gtggeecage tgcatetget geaggtaace tgeeggeece 720 gagecacetg atetteagee tggggtegga egaggeegaa geeteteagg gaegeggegg 780 gacaccggct gccacccggg cgccgccgaa gcgcgcagag atcagggtcc ctcgacggca 840 gggcccttct gggtagtctc tggatcccac aagtccagtg cagccctggg ctcgtcttat 900 cocaggicti ticactiggi gaaactgaac ctagaaacgi cotaatatic taccactgit 960 tttataaata ttoottatto caggotggaa aagotootga gaagtggttt gtttttatta 1020 ttttaaaagg tgttttcctt gccagccatt tccagttaac ctgcgctgct gccgtccggg 1080 ccgcgagage gggacgcaga gttgttggcg gagcccctgt cggttcccgg ggactaagca 1140 cegegtecea tgagegggaa aggttaatae aatgatggtt etgeeetgeg tegetgaege 1200 ggaacacage tgtagtgtgt taggaacaca taacgtagtt aagatcactt gaagetetge 1260 gatcagtcgc ccttctggac gttgtggtta ggatgtttca cagttctaac cactggtgga 1320 gatacagcgt coatattttc ataattaaaa atagaggcac atggtctcac gagtttgagt 1380 gtacttatgg gggcaaaagg acggcgtatt tgaaatcctc ataaatcctg gatgcatggt 1440 acceaceagt ggetaateta tgeaatgaat agagtitgea ataatiteaa geatecette 1500 tttccacttg agttacttcc ccatacctag gggaagatat ttttggtcca ctgaaaacat 1560 gagttcagca gaatcctcct atcatcgtcg ttattatttt ttaccactaa gtagacaatc 1620 ttttggtttt tgatgggctt tatggctaga gacaaatcag tcactgtcac caagttccag 1680 gtagaagttg gttcagtgct ctgtcagctt cgatgggatt tttcaacatg ttttcaaatc 1740 tgcacttaat agtaggaatg ctttcttaca gtaactctaa tttgatccta agatgtagtt 1800 gttaccttac attcatcact gtttaagaat ttagtggtct tgatctttgt tttaaatttt 1860 gageettegg gaagtaetta taagaattaa tteatgeata tetttttgaa atgtaaatgt 1920 ctttagccct ggaacaaatt gctgtttctg ttcagcccat attagcagaa taggtcaact 1980 ttactttcta attatcaatg taataagttt attactttat agattccata aatctataca 2040 tttattcctc gatgaattat ataaatttat agaatttatg tittatagaa aatttggaaa 2100 gcatggaaaa ttattaacaa gaaaataagt tacccataat cccagaactt agaggtgact 2160 aatgttgaca gtttggatca aatcttccag ttttgtttct aatctttatt tttaacataa 2220 atgaggteet gtatacacae gtacagtttt gtgteetggt gtttttattt aatgttatta 2280 tgagtgtttt attttgttaa aaggtcatca ttttaagttg ttaattagta ttctagcaca 2340 aatttgccat aatttattta attgtttact atgattgacc atttagattg tacttaattt 2400 ttaggcatta gaagtgataa actatattt aatcagacgt tgaaaataac acatctttgt 2460 ttagaaaaca tcattttatt tctggttgtc taggatagat tcccagaatt cttgggttag 2520 aggccataga taattatgaa agcagaaaga ttcacaagtt gggagttaat acttgaatta 2580 ctttatttgg ggtgaagcat tgagtgcata atacagatca tgcagtaatg ggaagaaggg 2640 ttggaacaat ggttttctgg cctatgtcag acttaccttg aagcttttaa gaatacagat 2700 gttctgatca accetcagae ctattaaatc agacetaaaa tettagggaa taggetttag 2760 gcatctctaa ttttaaaaaa tttattcagg ctacttggat gcacaaaaga gttgagacct 2820 actgtectag aateatagaa ttttaatgae gatagagaee ttaageatet aggtegttte 2880 tgtactttta catgtaagga aactggcatt cctaggccag taccattgcc atgcagctaa 2940 titgecetet tgtetatage teactetgea teacceaace tacegttete actgttett 3000 ctataaccaa totoottooc acttotgito tottactoat gocaitotto cotoagtoat 3060 ttttcttcct tccatacaaa ttccatgtct ttaaaaagga ataatcctac ctcctccaca 3120 tagettteca attetetgtt geceacattt gtetecettt caataettet etgttgtgtt 3180 atgtgacaca tcacatttga tatactctgt actgtgtttc aagtattgta ttctcttgtt 3240 tactcaagtc attatttcag gactgactac ccagtagatg ctttaagtca ggatttctca 3300 accttggcac tgttgacatt ttgagctgga taattttttg ttttgggggc tctcctgtac 3360 attttaagat gtttaacage accettggce tetatecagt agacgeetgt actgeetee 3420 cctatctgtg acaaccaaaa aggtcttcag acattgtcag atgtctactg aaggacaaaa 3480 teacetetgg ttgagaacea eegetteaac taagttatet tetetgtaet eagaacttga 3540 tgtgattgca gcaggggag aggattcata tacacagtga atgcaaacga acctaaatca 3600 ccattcggat atggccacac aattttcatt tcccttgtgt tagcaagaga taccctaggc 3660 tttggacctg attattccta aggcattctg atgtatggtt ttacctgcag atttcctggt 3720 aatactgata cotcagtttg ggtcaaagaa ggtcaattaa ttgattgatt tgatttgact 3780 cctggaaaag acgctccttt ctagctgtct ctttcttctc tttacctgaa tagccagggc 3840 totgtggtto aagtgaagta ttttgacata aaaattaact tagaacattg gtotgcagag 3900 tttgctcaat ataactgage acatattgtg getttatgga getggttaet actttttgae 3960

caaataaata	attagaagta	tttttcctcc	tcaataaggt	tcatttttcc	ttttttcagt	4020
gagctggtag	agtttccttt	tttgatattt	cagggcatct	ttcatatttc	catctcttas	4090
attecticat	atgaagtaga	atttatctqq	attatqtatt	gotgactotg	atgaaaaccc	4140
atagaaagca	tctggggctt	gatcaccttc	attottgtaa	tagctcacac	ggttacagct	4200
gatatogtaa	cttaagactt	ttgattccaa	atctaggcaa	aatacactca	gttgaaagaa	4260
tttatcaacc	agaacagttg	gactgttctg	tgaaaattgt	gagaaaaatt	acacaactaa	4320
atastacata	atgatggctt	tottaaatat	aaaattotaa	taacatggtt	aatttccagt	4380
gegatacatg	gtcccagaag	taactccaac	attotttgaa	atttototoa	tttaaaqaaa	4440
acgulatati	ctatggtggc	teacacctat	aatoccagca	ctttgggagg	ctgaggcagg	4500
cacaagetyy	gaggtcagga	attogadaco	adcottddcca	acatggtaaa	accccatoto	4560
cagaccaccc	gaggccagga	geegggatt	taataaaaa	crotaatoco	agctacttgg	4620
tactaaaaat	acaaaaatta	geegggeact	aggaggggg	aattacaata	agccgagatt	4680
gaggctgagg	caggagaatt	gettgaatet	gggaggcgga	gtctcaagaa	aaaaaaaaa	4740
gtgccactgc	cctccagcct	gggtgataga	tageteatae	ctotaatccc	agcactttga	4800
aaaagcaaga	aacataaaga	ctgggcatg	aggettaa	agetaceata	agcontoata	4860
gagactgagg	tgggaagatc	acttgagccc	aggaggttaa	ggctgcageg	ageegegatt	4920
ttgccactgt	actcgagcct	gggcaacaca	gragareer	atasasasta	ttotatagar	4980
gcatgtaaat	gaatgaattt	gatatttaat	atttaaatt	atgadaactg	acaatcotco	5040
atgtagatct	tgccatgttg	cccaggctgg	ctttgaactt	ctgggctcaa	acaatcctcc	5100
tgtctcagtc	tcccaaagta	taaagattac	acatgtgage	cactgcacct	ggcccaacas	5160
ttttaactta	atgaatttat	tttgatataa	ataaattaat	aacactgaag	cttcctgata	5220
taataagtct	ttttgtgtgt	gtgacgggtt	ctcactctgt	tgcccagact	ggagtgtaa	5280
ggcactatca	tggctcactg	tagcctcaac	ctccctgact	caagtgatcc	teceaceteg	
gcttcctgag	tagatgggac	cacaggcgta	tgccaccaca	cctggctgat	ttttaaaatt	5340
tattattgat	acatattaat	aaaattattt	ttattttaaa	aatgatatat	grageragge	5400
atogtogctc	atgcctgtaa	tcccgacagt	ttgggaggcc	gaggtgggag	gatcacttga	3460
gaccaggagc	ttaagaccag	cctaagcaac	atagtgagat	cccatctcta	tagaaaaaa	3320
aaatggctag	atataataat	gtatgcctat	attcccagct	actcaggaga	ctgaggtgag	3300
addattdcta	gageccagga	gtttcaagtt	acagtgacct	atgattgtgc	cagigeacte	5640
cagcctgggc	aacagagcaa	aatcctgtct	caaaaaaaaa	aaaagttcga	adatycttat	3700
gatgcaatat	aagtagtgga	aaaggatatt	aaattgtgcc	tatatgaaca	caactataty	3700
aaaaacttgc	acatagagaa	aaggattaac	aagaaataga	ccaaattgtt	cacatggttg	5820
tettatttat	ggagagaata	tcagtagttc	atttgtttcc	ttccaagttt	atatgttttc	5880
cgaggtctct	ataatgagtt	tgtaattgtt	taatcataga	aaaccctttt	ttggtccttg	5940
accacaaact	tacatotttt	aatgtaattg	cttttttaat	gagaataaat	gitatatiti	0000
getttttaa	aacctatatt	cccatagtta	tatgagccct	tacaattatt	aagaggccgc	6060
ataatataac	gtttctggaa	gggtacagaa	gaaacagcag	taattacctc	Lyayaacaya	0120
gacatggctt	cacattttac	ccttttqtac	gttttgtgct	tttgccacat	gcatttatta	0100
ttcttccaar	aaataaqtaa	ataaatatgg	attotatact	ccatctggtt	ggtgtttcat	6240
aattotaaaa	ttatattoct	acatttttaa	agatgatatg	EGILLEGIACI	lattaatyta	6300
tatottaaaa	tagtaaattt	atatottatt	taataatttc	cctattgata	gacacttaag	0.00
acadteteaa	atattcacta	tcatagaaaa	tactqcacaq	atagettttg	Ctatagitti	0420
++++++	raatcottaa	ttgggaataa	atoctcaaat	agttatatgt	ggctcaacty	0400
ctatttaagt	ttattmactm	actoctocca.	ttttdaattc	tgaaggggtt	yattaaattt	0240
ataatootoo	cataadaata	taaqqqtatt	ggcttcatta	gcatccacca	qcallygyry	0000
ttaasstas	ttatamattt	-ffaaatgcta	caacaaatut	agataacaga	gaactatota	0000
tagaactett	tttaaacata	-tmaattmtaa	taatagttta	ttttcatuu	aatttayaaa	0,20
aatotataco	-aaaacctttt	ttcctctcat	ttcttatatq	aataqaatca	ayctatayaa	0,00
ataatataa.	- atcaccaacc	tacattetta	adctadataa	aaddcaddca	Lillayiyai	0040
aaaaaaaaaa	taadcacatd	toatogcaat	aactttcttc	taatatcaca	taatatagta	0 9 0 0
atamaaataa	aattaaaant	- tragattttt	tottaaadda	ggtgagatyt	Cacciaatic	0,500
gtatgctatt	atgtaactag	tctaggatat	tgaagctgac	tatactctgt	ttttaggtta	7020
tratcttgta	gtttaccata	ctccctactt	gcttcttatt	ctactattta	actuation	,000
cacatecect	aattttggtt	tcatqaaatt	atttttcctt	ctgaattact	aggttclact	7140
tactattatt	aaactttatt	totgacatat	tttataacct	tccatggtct	cacttgatta	7200
aaaataaaaa	attcagctgg	atacaataac	tcacacctat	aatcccagca	ctttgggagg	7260
ccaaggtggg	cogataattt	gaggtcagga	gttggagacc	agcctgccca	acgiggigaa	1320
acccccctc	tctactaaaa	attcaaaaat	tagctgggca	tggtggcagg	tgcctgtaat	1300
cccagctact	caggaggctg	aggcaggaga	attgcttgaa	cctgggaggt	ggaggttgca	7440
Julyanua						

PCT/FR99/01513

gigagotgag attgoactgo tgoacttoag otgggtgada agagogadad aatgtottga 7500 aaaaaaataa aaaataaaaa attotacaac acagggttat tatttttcca tttttgtttt 7560 coottatgag tttaatatgt ttagattata aacotgaaag ottgaatacc tatgtotatc 7620 ttttgttttc ttatgtttat caagttattc ctttaaacat tttctaaact gtaagaataa 7680 tgtgaggctg ggctcaatgg cttatgcctg taatcccagt gctttgggag gccaaggtgg 7740 gaggaccact tgaggccacg agttcaagat tagcctggct aggcaacata gcaagaccct 7800 atototataa aaaaattaaa aaaattagot gggcatggta gcaaatgott gtagtoocag 7860 ctactcagca gactgaggta ggaggaatgo ttgagaccag gaatttgagt gacctatgat 7920 tatgcactec agecegggea atagcaagae ectatetett aaaagaagaa gatgtagtaa 7980 taatacatat toattataac tattttacca ttgaaagtaa aaaatgagtt tttacctttt 8040 cccagtccca tectcagaat ggggatetea gtagaeettt aggattggaa gaatgagate 8100 atteatatt tetgeaatta ttaccecaca aaatatttea gatacettte catgiattae 8160 aaacaatgtg catttaacat gtotototot ttotototot ctotgtgtgc gtottcatga 8220 teetetgttg cagecetgee agtaagacae tateteetga agaateaetg ataggaacag 8280 aaagtggact ggctaggcca ggagtcctta gcttcttagg gggcaggagc tgctttgtgc 8340 tttctcagaa tcagatatat atgtggactg aaacatttaa aaacagaata gccaagggtg 8400 ctatacgitt aaaacttata tagaigggc tacattgctc totattacta atttcccatg 8460 acaatacacg agagtgccat gtctttttaa cttgttttga gcacagacta atcttgttta 8520 tgcatgtttt ttgatgagaa taggctactc atgagaaatc tgtaaaccta acactagtcc 8580 cttgcatact ctaaattgtt gctagaatct taaaatttta gcaccagacg gaccttagaa 8640 atcattaact ttggtgcttt gttctacaat acaaggagat ggaatatttt acccaggatt 8700 gettageagg ttacagttet gecetetgag tacceageae ttecetgtgg geaacateaa 8760 cttcctgatt ttcaagtctt aattagtact ctgaagaatc ctacttgttt ttaactccca 8820 tttgctttga agtgacttta cctgattttt ttagatccct tattgcagca atgccactaa 8880 gaaactgagt ctctagcttc ttggtgggca ggagctgctt tgtgcttgct cagaatcatc 8940 cttttcagta agggagatat tgaagagaaa tctactgagg agtctggggg tgaggcactc 9000 agggaaatcc tgctccagtc cacaaaagca gagaggaagg gttggttacc tagagtattt 9060 aacatgcaga ggctttggat tttactcctt taatccttgg aaatgcctat ggaaggggaa 9120 aggaagtaag atggtgactc cagcttatag acatactagt gttacatata titaaactat 9180 aataggaggg tattattagt tttacttaac tttcaactgt gaaggattat acttctcaat 9240 atttgtctcc agtgtctatt tcagtgtatt tttcactttt cttgaagcag catgtctgtt 9300 gcaaaacttc tagaaataat gagaatattt atatattaga tcaagccata acttgatgat 9360 atagtcattt cttcttatat tttttactta catttttaca ttttaatgat tactttcatt 9420 tttgaaaaac atgtcatgct gagatgtatt tttcttcatt ctgtaattag ttatgaaaca 9480 gtttttccta aaatgctgag tatatcaagt cttggctaag aataagtaat aaatatttgc 9540 cacatgaaag actacacata tagccaggtg cagtggcttg cacctgtttt cccagctacc 9600 caggaggetg aggeaggagg attgettgag eccagggttt ecaggetgea gtgaactatg 9660 attgtaceae tetaeteeag aatgggtgae agageeagge eccatetete aaaacagaaa 9720 agaaagatta catagactac atatacacco coatcoaaaa catacacaca catotactta 9780 acctaaaatg gtaagaagat aacttettat tttetaatat atgacacaga aaagtttttt 9840 taaagtagtt ttaaattitt aatttttct aggtatttct caagecatgt teccatgtgg 9900 tatettgtea acaagttgag gtggaacece teteageaga tgattgggag atactggtaa 9960 agaaaaccaa ataagaacta totoatttaa ggttaaatta ottoacaata toaatgtott 10020 tagetttete taagetttat tatatattet gagttggttt tgaattataa gaatgaattg 10080 gggccaggca cagtagctca tgcctatagt cccagcactt tgggaggcca aggcaggtgg 10140 attgettgag tecaggagtt caagaccagg etgggcaaca tggtgaaacc cegtatetae 10200 taaaaataca aaaattagcc aggcatggta gtgcatgcca ttagtcccag tcacttggga 10260 ggctgaggca ggagaatcgc ttgagcccgt aaagtcaagg ctgcagtgag tcaggatctt 10320 gecattgtae tecagtetgg aaaacagagt gagacettgt etcaaataaa aaaagaatga 10380 attgatagag atctaatgta caacctgaca actataggta ataaaattgt attggggatt 10440 catgttaaat gagtagattt taactactct taccacaaaa acacaaaagt gggtaactgt 10500 gagatgatgt atatgttaat ttacttcact atagtaacca ttatactatc tatatgtagc 10560 tcataacacc atgtcgtgta tattaaatat gcacattaaa atttgttttt taaaaaaaga 10620 attgagattt tttttaacta gatatggagt ggacaaaatg taaagtgaat tgatcttttc 10680 gtotgttggt totaggaget gcatgctgtt tecettgaae aacatettet agateaaatt 10740 cgaatagttt ttccaaaagc catttttcct gtttgggttg atcaacaac gtacatattt 10800 atccaaattg gtaggtgcta ttgtaatatt tgctgtcata ttctacacta tagcattgag 10860 tccaaagtag aaatgaatgt gcactaatga gctttatttt ctacacagtt gcactaatac 10920

PCT/FR99/01513

cagetgeete	ttatggaagg			ccttattcag		10980
gccgagccaa	agagaataca	ttttcaaaag		atataaaaaa		11040
atggaagaga	ccagaaagga	atgatgaaag		caagcaactt	2 -	11100
ctgtgggaat	cactgaatct	aatgaaaacg		tccagttgac		11160
	atggactatg			-		11220
	gggtttaact		cattcaaaaa	tatgcagtca		11280
	tattttcaga	gtatgcaaat	ctcaacctcc		, , ,	11340
	ttttcataaa	-	ttcatgtatt	tccatgggac		11400
rrgatgtaga	gcccagcttt	actgtgacat	atggaaagct	agttaagcta		11460
agcaacagca	aagtaaaaca	aaacaaaatg	tgttatcacc	tgaaaaagag		11520
cagagecact	agatcaaaaa	aaaattaggt	cagatcataa	tgaagaagat		11580
ntgtgctaca	agtagtctgg	aatggacttg	aagaattgaa	caatgccatc		11640
aaaatgtaga	agttctccat	cttqqqaaaq	totgggttag	tataaatttt		11700
agaaatttta	tgtggcttaa	acatccccaa	attatgaatt			11760
aattgaaaat	caattaaaaa	gaaacacagt		acttggggga		11820
ctttqcaqta	aagtccttgt	ttggataaag		ttctggccaa	gtaagcttga	11880
ataggragea	gcttagatag	gttcaggcsa		aattacttgc		11940
ataggtacaa	ttacaactag	gattcaaacc		gacttggggg		12000
tagataccc	tacaaagcct	cccatcttta	atgcttgcag	atttgttccc		12060
aggagegeee	ttaatattag	ggaaaagggc		agagatccat	ggcatgaggt	12120
aagcaacctg	ctgcatgtgg	tagcacctag	attggaatgc	atccaggagc	tgcttaccct	12180
acceptatet	gctctttaat	ttgtgtataa		gtagacaggg	caactagtgc	12240
tecageeet	catcctggcc	acaaatatta		tatatgacat		12300
tocatttatt	ggaacctaaa	tttgaaccac	tgtaaagtaa	gacttcatag	tgataaagag	12360
aggaacttgt	taggaaagag	aataaaatag	aaagagaagg	ttgtctcctt	ttgtagattt	12420
tttttt	tccaacagtt	tracctotoa	cctttataca	aataactgac	aaagcattaa	12480
tetetttaac	ctacatcatt	trottttcta	ttttttt	ccacaagatg	gagtttcact	12540
attattagge	aagctggagt	gcagtggcat	gatctggctc	actgcaacct	ccgcctccca	12600
etterigece	gttctcctgc	ctcagcctcc	tgagtagctg	ggactacagg	catgcaccac	12660
egettaagtg	taattttttg	tarttttagt	agaaactggg	tttcaccatg	ttagccagcc	12720
tactactage	ctcctgacct	candidatet	acctacctca	gcctcccaaa	gtgctgggat	12780
tagaccata	agccactgct	cctaaccaac	ctacatcatt	ttctaaagct	ccagaccatt	12840
cacaggcatg	cttttcttt	crrtrctttt	cttttcttt	cttttcttt	cttttttctc	12900
ttatatatata	ttctcttctc	ttctcttctc	ttctcttctc	ttttcttttc	tttttttgag	12960
ttagaagatt	gctttgttgc	ccadactaga	gtgcagtggc	accacctcca	ctcactacaa	13020
ctagaagett	ccaggttcaa	atgatrotco	tacctcaacc	ttcagagtag	ctgggactac	13080
cottocacotto	caccactect	acqueecce	rgtattttta	gtagggacga	qquutuacea	13140
	at-at-a	aactcctaat	-ctcaagtgat	ccacctacci	Cagicica	13200
	2552222222	traccacto	racceaacal	Cauallatia	Litturgues	13260
	~~~~~	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	- госат сства	aatttaaa	accuacac	
	+++-aac+aa+	- tototoatta	raroodaata	licitlicati	t C C C C G a a a c	13330
	~~~~~~~~~	aadedcedar.	COLAMAULCE	Luluallaay	acageaacaa	
		CACTGAAGGT	roaadaucca	Luuacaacya	quaqueus	200-
		_ a a t d d a c t t d	- OCETOAUAUA	LLAGAGLLYG	Luautraggra	1000
		traacttdaa	CCFFLALLAC	. CLLULUAAAL	a cyycya c - w	+
	2022202220		arrottaaal	LULULLAAY	ccagaacacg	1000
tagattagag	tttttattta	tacttttatc	taccattaat	atgtctgcac	CtdCtCcc	
taccttagag	gagagtaaag	teatettat	grotttcagt	octtacttat	actiqqqaaq	13000
			arararar	atatatat	atatatatat	1000
	atatatat	aragataatt		ticityayacy	gagicicaci	13920
atatatatat	ggccggagtg	taataacast	ctccactcaa	tgcaagctct	geeteccagg	
ctgtcgccca	tctcttgcct	carceteeed	. agtagctagg	atacaddctc	ccaccaccac	14040
		トトナッペナッパンパ	: acmammerc	. accatattuu	CCACGCCGG	71700
		atcccccac	' ctcaacctc	: caaaqtqctq	quattacayy	14100
	. +~~~~~~	- FRANKTAAAA	i filaaau.uu	. acaattcay		
	. + - ~++ ~+ - ^ -	- ~~~~~~~~~	i caarctaaut	. Llauaatati		*
		- acttttaaa	i traadiii.Ci	. ulcludate	, aaccaccaa	
ggtgggagaa	attttactct aggcagattg	gullillaya +ctatastts	. ctddgtttt	ttccadctro	ttcattagtt	14400
tcagacaato	: aggcagattg	cocycyatica	, generagees		 	

41

gttaactttc acaaataaag gctgctcaaa gattagaaat aacatttaat ttgaatgtaa 14460 atgtgccata gtttaaaaga tgggtttggt gaatacagtc aaatacatac atttaaagct 14520 ctaattotga agattatgta aagaaaagga aagaaatgta gggagaggat tgaaatgtto 14580 atggtataac aatatotgaa catocatotg gtoacacogt tggtatttga atgttttgtc 14640 ctcctcaaat tcatatgtcg aaatcccaac tcccaaggtg atcgtattag gaggtgtggt 14700 ctttgggaag tgattaggtc atgaaggtga agcettcatg aatgggattc gtgetettat 14760 aaaagagaac tgtgagaaat aagtttctgt cgtttgttag ccacccagtt taggatattt 14820 tgatatagca geotgeatgg actgagacaa ctatgagtta ttatgatage ttetgttatt 14880 tcacctaaat tcatagaage taatatatca atatttatge tatgaaatat ttettaacca 14940 agetttgaat atatttatat ttttgtttat ttttaaattt cagatteeag atgacetgag 15000 gaagagacta aatatagaaa tgcatgccgt agtcaggata actccagtgg aagttacccc 15060 taaaattoca agatototaa agttacaaco tagagagaat ttagtgagtt caaatatata 15120 tgttacatca aaattetttt acaegttttg taagatttet agttgeteta getaagtaat 15180 aagaatgttg tatteetttt tgatacaaat etttttttat tgtgttaaac tatatataac 15240 ataaaatatg ccatgttcgc catttttaag tgtataattc aaaggcatta attacattca 15300 taatattgta caaccatcac cactatctat atccagaact tttccatcac cccaaagaga 15360 aacttggtac ccattaaaca ataattcccc gtccactcct ttccccagtc cctggtaatc 15420 totaatgtat attgtgtoto tatgaattta ottattotag atatttoata tataagtaga 15480 agtatgcatt tgtcttatgt atctgactta tttcatttaa cataatgttt tcaaggctca 15540 tetgtgttgt atgtateaga atgttattee tttteatgge tgaataetat teeattgaet 15600 gcatatacca catttgttta tccattcatc tgttgatgga cacttgggtt gtttccacat 15660 ttttggctgc tgtgaataat gctacagtga acattggtgt acaagtatct gtttgagttc 15720 ctettttcag cteetttggg atatacetag gaattatgit taaetttttg agaagetgag 15780 aaatotttaa taaatgataa cacaaatact tatatttgcc aatgcaaata tgaatatttt 15840 tggcttttaa gagattgatc attttgccac gtggttgtaa ttaaaaaaaa ttgtcccatg 15900 ttgtttcagt attaatattg tagcctaaaa gagtgctaga ctgttttact ttttactcag 15960 ttaattettt ggataetggt agagteagga aatgagatat tgaaettaaa gatetttgea 16020 ggtggggtcc agtggctcac acctgtaatc ctagcacttt gggaagctga ggtgggagga 16080 ttgcttgagg ccaagagttt gagaatagcc tgggcaacat agcaagaccc catctctaca 16140 aaaaaattaa aaaaaaatt aagccaggcg tggtagctca cgcctgttat cccaacactt 16200 cgggaggctg agatgggtgg atcacttgag gtcaggagtt ggagaccagc ctggccaaca 16260 tggtgaaacc ccatctctac taaaaatacc aaaattatcg gggcgtggtg ctaatcctgt 16320 aatotcagot actcaggagg ctgaggcagg agaaccactt gaactgagga ggtggaagtt 16380 geagtgagee tagateteae caetgeacte cageetgggt aacagagega gaetetattt 16440 caaaaaaagt aaaaataaaa attagacaca tgtggtggca catgcctgta gtcctagcta 16500 ctcaggagge tgactgaagt gggaggatet ettgagecea ggagtteeac actgeagtga 16560 getatgattg tgccactgca ctccageeta ggcaatatet caaaaaaaat tttittaaat 16620 agattattag gccagacgtg gtggctcatg ccagtaatcc cagcactttg gaaggccaag 16680 gcaggcggat cacctgaggc caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc 16740 atgictacca aaaatacaaa aattagcigc aatgictata atcccagcia citigggagcc 16800 tgaggcaagc gaatcgcttg aacccgggag gcagaggttg cagtgagtgg agactgcgcc 16860 actgcactcc agcctgggcg atacagcgag attctgtctc aaagaaaaag gaatttgttt 16920 ccacattatg gtagatgtat cactgggcat agagaaaagg agcatttaaa acttttccgc 17040 ctaacagatg tttcttcagg ctacactgca ctcattgtgc taactgtaat gtcaaatccc 17100 agacctgtgc ctatagaaca tgaacatcct tcattggatt tgtttggtca ggcttacact 17160 ttattaggaa gatcagatgt taaaataagg gtgttaaagt taagttcaga tatgaggata 17220 atteattact atteetttt etggeageet aaagacataa gtgaagaaga cataaaaact 17280 gtattttatt catggctaca gcagtctact accaccatgc ttcctttggt aatatcagag 17340 gaagaattta ttaagctgga aactaaagat ggtgagtaca tttgttattt tgacttttt 17400 ttotatttaa atagitgiac atttttaatt gitotigcaa cotgtoatac cigtgaacag 17460 tatgtgaata gtgaaatata attatgataa ttaaacagta gtttttatgt attgaaaaat 17520 atctttggcc gggtgcagtg gctcatgcct gtaatcccag cactttggga ggccgaggca 17580 ggcggatcac ttgaggccag gagttcgaga gcagcctgcc aacatggcgc aaccctatct 17640 atacaaaaaa atacaaaaat tagcctgaca tagtggtgta tgcctgtagt cccagctact 17700 tgggaggetg aggeagaagg ateaettgag eecaggaggt etgtgtteet gecaetgeae 17760 tocagootgg goagoagagt gagacootgt tggggggaaa aaaaaaaaag totttaactt 17820 aaataaattt gacatttaaa atottaaatt atttcatoto tgtttcagta ctaactotgc 17880

atttattact ttotttttaa taggactgaa ggaattttot otgagtatag ttoattottg 17940 ggaaaaagaa aaagataaaa atattttct gttgagtccc aatttgctgc agaagactac 18000 aatacaagta atagcatgtt attgaatatt taataaaata ctatttgtta catatgattg 18060 ataataaagt atgaagttoc ttgtaacaco ttgcattgtg aagtgtatta aaaacctgct 18120 aagagtaagg aataacttga tttaaaaatat tttattctgt aatetetta aattatctgt 18180 acaaattatt gacttaacct aaatttaaaa atgaatgeet tageacaatt aagtteeaag 18240 aatagagttg atcatgttaa ctggtaaatg gatcatgatt taaaattett ctaggattga 18300 aacaaatgaa aacgtagttt taagggtttg atttttaaa ttcctatttt tacatgcaat 18360 tttactgcac aacccatctt attttgacag ttcttaaatt cgcaactctt cagaaatatt 18420 atcagatcac ttttctttgc ttccataagt ttttttatta ttatattatt atttttttt 18480 tttaaaagac ggtgtctcac tttgtcgccc aggctggagt gcagtggcat gatcatggct 18540 cactgoagee tegacetece aggeteaggt gattetecea ceteageete ceaagtaget 18600 gggaccacag gcgaatgcca tgatgcctgg ctaatttttg tatgttttgt agagataggg 18660 tttcaccatg ttgcccagaa ttgtcttgaa ctcctgggtt caagcagttg ttctgccttg 18720 cocacccaaa gttgtgggat tacaagtgtg agccactgcg cocagctatt ctagaagtat 18780 tttaagagtc atcitittt tttttttgag atggagtctc accctgtcac ccaggctgga 18840 gtgcagtggc acactetegg etcactgcaa ectécacete etgggéteaa gtgattetée 18900 tgcctcagct tccctagtag ctaggattac aggcgcatgc caccatgccc tgctattttt 18960 tgtagtttta gtagagacga gatttcacca tgttggccag gctgctcttg aactcctgac 19020 ctcaagtgat etgeeeteet cageeteeca aagtgetggg attetaagtg taaaccacca 19080 cacccagcca agagtggtct ttttacaata ttattttttg attaggacat tcattcttgt 19140 cataaaattg aagatactot agtoatttag aatttoattg ttttggaact agacattgtt 19200 totttatttt tgaaatgtta ttgaaggaat accatttgga gaagatacaa atgtaagaat 19260 tgtgaaaagg ataattgtga cacaaatcaa aattatagat aaaaatatac ctgtaaaatg 19320 tattaaggca ataacattot ttotgottgt tgaccataaa tatttatatt cootggatgg 19380 gtacattgtt attgtcaagg gtgtttaaat aatgatcttg catgcataat ttattctctc 19440 tggtataaca gaatcagcaa tttagttttc tgggacccga gaaaaacatg caaaagacat 19500 actttgaaat gtaaaactga tttttccttg caactgtagg tccttctaga tcctatggta 19560 aaagaagaaa acagtgagga aattgacttt attcttcctt ttttaaaagct gagctctttg 19620 gggtaagaag ttatggccaa actagcatgt tagacatgtt tttaacacta tatctggcag 19680 agttttcaat gtaaatatta aagtagatgt taatgtcaat aagtgatett aataatgcat 19740 cagtagatat tttttcaagg attgtctcta tcttcacgcc tagcttataa tttgccttgt 19800 cgtctttttt tttttctctt tattttatg tttttatcca tccctggtgg taggggataa 19860 cottgtotto ttogataaca agaagtotga agottattag aaattttact ttgagaattg 19920 atcgatgaga agaaagcaac tagatatcac giggatcata tatgcttgaa taaaacaata 19980 attettagaa caaataaata cattttaaaa gttaaageea aaaacattag ttgaatgttt 20040 aaaaatattt caaattaagt tattoottoa otgtottgta ttactgtaat aatttggatt 20100 atttgtgttt ttctcaactt ttaaaacaaa tatttaaaaa attcctcttt tgattaagta 20160 gggctagata aaatataaaa aatattttt aaactcctct taatttccat atttcttata 20220 taatatgaga atctcttata aacactacct cttagaagtc tccacagaag ctttggtaga 20280 tgtagtagta gggatttgat ttcttagaat ggtataatct gtaaatgttt tagtaaaagg 20340 attaaacgat aaagtcaaaa tgtttatagc acagtgttta ttaatataaa ataaaatctc 20400 ttttttttt tttgagatgg actctcactt tgtcactcag gctggagtgc agtgttgcaa 20460 totcagotca ttgcaacotc cgcctcctgg gttcaagcaa tccttccgca tcagcctcct 20520 aagtagctgg gattacaagc atgcaccacc acacctgcct aattttttgt atttttagta 20580 gagatggggt ttcaccatgt tggccaggct ggtctcaagt gatccgcctg cctcagcctc 20640 ccaaagtgct gggattacag gcgtgaacca ctgtgcccag cataaagtaa aatctcttca 20700 gactotoatg tgatoatgta aagtggcagg cagtoacagt caagaagtag tttaaagtto 20760 atgtttgtaa aatataatct acagattgat actggatttc ataggtaatg tttaagagaa 20820 aataagtttt tagttateet cagtaettea aaageaeeea tttatgatta tgttgattae 20880 taaactaaat catttggggg ctagaggtgt ttttttatgt gttaagattc cttaaggagt 20940 totattaggg caaaactttt agtaactgca tattttaaaa gtaataaaac taattttaaa 21000 agettggagg etgggegegg tggeteacae etgtaattee ageaetttgg gaggeeaagg 21060 cgggtggatc acttgaggtc aggagtttga gacgagcctg agcaacatgg tgaaaccttg 21120 tototactaa aaatacagaa attagocagg tgtggtggtg ggcacctgta atcccagcta 21180 ctcgggaggc taaggcagga gaattgctcg aacttgggag gcagaggttg cagtgagccg 21240 agateatgee actgeactee ageetgggtg acagageaag acteegtete aaaaaaaaa 21300 aaaaaaaaa gettgaagte agattegaea ttaateagta taetttetet caagtagggg 21360

PCT/FR99/01513

acaatttota agattttagt ottttaaaat ttattaacta gtotgagoat ggtggottg: 21420 gtotataato coagoactit giggggooga ggoagatgga toacitgago coaggagitig 21480 gagactagee tgggeaacat ggeaaaacee egtetetaca acaaatgeae acacaaaaa 21540 cccaatcage tgggtgtggt gttacactee tgaagteeca getaeteggg aggetgagge 21600 aggaggatea cettigecag ggegttigag getgeaggga getgggtiea caccactgeg 21660 etccagectg gatgacacag caageceett tetcaaaaaa aaaaagataa aaaattaaat 21720 taaattaatt aactacactg ggaaggcaaa attcagcatt tttttatagc taaattttat 21780 cotgetteag tettttatea tgtaactatg tatattttt acagaggagt gaatteetta 21840 ggcgtatect cettggagea cateacteae agecteetgg gacgecettt gteteggeag 21900 etgatgtete ttgttgeagg acttaggaat ggagetettt tacteaeagg aggaaaggta 21960 agtggttaag gtgtgttcat tittctgtaa catttaataa citttcattt atctttcttt 22020 gggttttgac catctattat atagggtggg ttttgaccat ctattatata gggtttatac 22080 gacatatgga aagcattcat ttattcacta atatttctgt gtgtctgctt ttaggtgttg 22140 ggggagtgat gacgaataag actgatgttc tccatgccct ttttctgtgt cagttgatac 22200 aattatatgg tttttctttt ttaggctatt aggtgttgat agggttgagt aacttacaaa 22260 tgttgaacca gccttgcata cctgtgataa ataccacgta gttgtggtgt atcattcttt 22320 ctacattgct gagttttatc tgctaatgtt ctgttgagct tttgtccatt taagtttgaa 22380 agtgattagt ttgcagtttt ctgtttttgt gttgtctttg tctggttttg ctatccgtgt 22440 aaatotggoo toataaaatg agatgggaag tattototoo tottotttig tittittigga 22500 agaggttgta taaaattgag gotgaatott ggtggttgcc acaatgacag gaactatttc 22560 tgtgactgaa tatattggga attcctataa agcaattatt ttctagggaa gtggaaaatc 22620 aactttagcc aaagcaatct gtaaagaagc atttgacaaa ctggatgccc atgtggagag 22680 agttgactgt aaagctttac gaggtatgag tatggtaaca ctctatataa atcccttttt 22740 cattagaaag acaggaatgt tatacataat gctgtcaatc taataaatac acatatcatc 22800 tagtetttaa ettttetgtt tateatttag teattaaaat ttetttgget ttetaatgtt 22860 tttgataaaa tttctaaaac tctccatatt taatggaggc ctatttttt ttctagccag 22920 aactttttgt agactacatt totggaagtg otcactgaca coactotgaa aaattagtac 22980 ttagaatata ctctaattgg tataaatgat ctctgaattg ctatggaaaa ctgggagaat 23040 ggttgcttca ggggagagaa agtaggagge tgtggacage aatgaggaga attacagtte 23100 accatataac actitigiac tittaaagic citaacatit acattattat ctaticaatt 23160 aaaaaatatt gggaagattt tactttgaac agttaatttt teeeceatgg gtacegetgt 23220 catatagttc caactaatca tgaacttgtg tatttcctgt tctttgtaaa tttaaacttt 23280 gtaactcacc aggaagtttg aagccaaatt tgtgtttcaa atatagcaac tccaggatct 23340 ctaggcagat gcatttgcat ttgattttaa atgaatettg atcecttact etcaettatg 23400 ttttcccaca tcctactttt tttattttgt tgtaagccat ctaaaattct caatgggatg 23460 aaactgggta taaatgaata catgcataca ggaattatag tagcatattc cttttcttt 23520 ttotttttt tttttttga gacagagtot tgototgtag cocaggotgg agtgcagtgg 23580 tgcgatctcg gctcactata gcctccacct cccaggttca agcaattctc gtgcctcaac 23640 ctcccgagta attgggacta caggtgcatg ccaccacacc tggctaattt ttgtattttt 23700 tagtagagat ggggtttcac catgttggcc aggctgatct caaactcctg acctcaaagt 23760 gatetgeetg cettggttte ceaaagtget gggattacta geataageea etgeacetgg 23820 cotcotttto tgagttttat aaaatttgat actttactgo acgetttgag actgtattaa 23880 ttgaaccatg ttgatgaaca agtttttgtg atgggtatat taataaaata tagatcaaat 23940 ttttatagtt aaatcaatat cgagcttttc tagtgctttc aaaaggacaa cctgaatttt 24000 cccagcactg aaatgatact gaaaccattt catatettet gtattaagga aaaaggettg 24060 aaaacataca aaaaacccta gaggtggctt tctcagaggc agtgtggatg cagccatctg 24120 ttgtcctgct ggatgacctt gacctcattg ctggactgcc tgctgtcccg gaacatgagc 24180 acagtectga tgeggtgeag agecagegge ttgeteatgg taaatgeate caccactgge 24240 ttaaggtott gttottttgt cagtoagoat ttttagtott aacaataaat ctactotott 24300 cagagaataa tatatgtgtt atgttaagtg ttgtgtttga ggcccctgat ggcattctac 24360 agttgtccta tagactgtaa tagcaaaatt ggtagagtaa aaacagtgtg aaaattctgc 24420 aacticatgg ttagtcettt agggttttte atteteett acttattgtt taatttacag 24480 atttactett ttgttcattt gacaaatatt tgtcaaatgc ttgtgcacag tctgtattct 24540 caaattctag gagaaaaaga agggtgaaca gtattagcgc agaacgatac taataatgat 24600 ggctactgtg tatgagtage cagecettte ttggetttet tggattgett tgtattetae 24660 atgaagatat tooctgggot ttacaggtca ataaatggaa attcagagag attaatttga 24720 ccagggtgac caacaaggag atgacagcat acactatgcg agaagtatac acagagtagt 24780 gtaggagcat ataacctaaa ctgggggtga ggtgggataa ggagttatca gggaaggctt 24840 tttggaggag ttgacaactg agccgagttt tgatggaaga gtagaaatta gcatgaacca 24900 atttcatgct aataaagaag caaaggaagc gtggtctaca ggcaaaagca cagaggtaca 24960 ggaagtaatg atatgttggg gaataccctg ttgactggag cttagagtgs aaggagags gtgctaggga ggtgaggttg gagggtttgg cagcattgac ttgcttcaag gttcttaaga 25080 gotgaaatag atataaaatg caactaagag tggottggat tattattacc tagtgtgtta 25140 atctcaaatt ttgaaatcta tagcatctat aggactggtg ttactaatct tacactcgat 25200 ctgttactgt tottatacta gatctattag tocagtgttt aagggagtgg tgcagatttc 25260 taggtcagga caggactcag atgtacatta ttaatgccta tttcagttct gaccttctca 25320 tatgaaacct tataagacct ggggtaggaa gagattgttc tggaagtcat aggaatatga 25380 actgtatttt gtttaacaaa caatacagta tggaaattta tcacccttcc agaatattta 25440 tttcagagac aaatttttat cattcgttca tttatttcat aagatccacg agtagggaac 25500 ctcactagae attgetetga gtatatggte tgagtttgea gtacctettg tgtetééatt 25560 agatttatta ggtcctcaat agataaatca gggaataact agatggattc atttttaaa 25620 gacatgaaag agegatacca tacatactgc accttaaagg tcaaccttag agtatcatta 25680 titttaatga atgtataatt titaaattic atgtitacti ticctaagci titgcactat 25740 attgettaat tecagetttg aatgatatga taaaagagtt tateteeatg ggaagtttgg 25800 ttgcactgat tgccacaagt cagtctcagc aatctctaca tcctttactt gtttctgctc 25860 aaggagttca catatttcag tgcgtccaac acattcagcc tcctaatcag gtaatacact 25920 actigtaagg attattgaat tatgtccctt ttatagaaat tatttttcaa ttttattagt 25980 aattogtggo tttaaattta tgcttotott aatgatttta aggatatgta agtcaacatt 26040 tggtgcatat tgtgctagag gcataaatta taatttatag ccacctgaaa tgttagtatg 26100 cgctttccaa gaaaatgact tttttgaaaa tggtatttct ttgaatgaga aagaacagag 26160 agaaatagat agatggcttt taaacacttc attaattaaa ctttttttt ccaccatcac 26220 ataatggcac tragtcccct trgggaactc argagggttt tagtggtagt gagctgaaag 26280 aaatatgtte caggaetgge aaacatatte taaattett aaaattttea eetageatet 26340 accetaaata tteagaceet gtgetagtta actgetattg aagaacaaag gtattatate 26400 tattattaag gataatagaa tggtatttga gatattggte attgaatatg aatatgttt 26460 gagaaataag ttttatagga accaaaaaaa aattcttaaa ggaaccatat attactaaaa 26520 atgettetta ttggagaaag aaatgacaat catttattaa tgtgattttt tcacaacttt 26580 attaagatat aatttaagta caacaaactc acataaagtg tacaatttga tcagttttaa 26640 catatgtaga tgccatgaaa ccatcaccac aattaaggaa acaaacattt tcatcactcc 26700 agaagtetee tagecetttt actacceatt ecteceétge tecatececa gacaactace 26760 aatttgcttt ctgtcactat agatttgtca acctgatttt ctccaaatat acattcaaaa 26820 atatacagtt gaatacaatt ggaaattcga attttgtgtt tttttcttta ggaacaaaga 26880 tgtgaaatte tgtgtaatgt aataaaaaat aaattggaet gtgatataaa caagtteace 26940 gatettgace tgeageatgt agetaaagaa actggegggt ttgtggetag agattttaca 27000 gtacttgtgg atcgagccat acattctcga ctctctcgtc agagtatatc caccagagaa 27060 agtatgitti actatiaaaa cotgaactig gaatottott totattgtgg agaaatgiaa 27120 ttgtagtaag acaagaatta aatatattcc attgtagtat ttgaataagc agttatttga 27180 gtagaaaatt agtgtttcca gctaagatga tggcatattt tgaaaattca tatagtgaat 27240 ataactagta aaagaagttt tgtttatttt taaacagaat tagttttaac aacattggac 27300 ttccaaaagg ctctccgcgg atttcttcct gcgtctttgc gaagtgtcaa cctgcataaa 27360 cctagagacc tgggttggga caagattggt gggttacatg aagttaggca gatactcatg 27420 gatactatec agttacetge caaggtatgt ttaaaaaaaag aaaaagtgaa taettaetee 27480 cagaagaacc actgtattat tggctttggc tttatgtgtc agcttgccca atctccgtgt 27540 gagtcaacaa gtgtttactg agttaccaaa taaatgtctt aacactattt taggtacttt 27600 aacaaatttt aattttatta attaattttt tattagaatt gagaceteae tetgteatet 27660 aggotggagt acactoacag etcactgcaa cotcaaacto etgggetcaa gcaateetee 27720 tgcctcagcc tccccagtag ctagaactac aggcatgaac caccatgccc ggccaactct 27780 ttaattttct tagagacgga gtcttgctat gttgcccagg cagacagatt ttaatgtgta 27840 tgatgcagtc tttgatgata agaaacttat aatggaaagc tgaggtgata gttacagtaa 27900 atacattitg atgiataatt cigtitgett taatcattca aattgragta aagcaagatg 27960 aactgtctgc tgggatttga gcagaaatgg ataggaataa actaggaggt agaagagtta 28020 tcaaggttca caggactgat gggtgaagct agatttccag acccgggatg tcagtccttg 28080 aaaagcagac ttggcaggca tagacgaggc agatagcagg ataaaggaga caaatgtaga 28140 ttgttcttca gaagatcaga tggtagagtc taggaggtag tgtgttttaa tcagagatct 28200 gagaggcaaa gatcattgca tgagatcagg gacccatgca aaggagtgag aaaaaaaact 28260 gggttaagga gcctgctgca tggcaactcc tgggaacagt ggccactggg gcctgggaca 28320 tgttgattgc agcccaggac tgttaaaacc agtgtgagag aacatgggta tggaagtact 28380 agctagcagg atcatgaccc cgatgctggg atggggcatc aagcattagt acatggagat 29440 toagtacato cagatgoagt acatggagao tatatgogta actgotgaot ttgggottot 23500 ttcagattgg agcagaggta gaggtgagtg ggaatattct caatagaggg aactaaatag 28560 gcatacctaa taaaggagac caggatattg cagacagtag cotcatgtit ggctcacctg 28620 ttcaaaaagt totottgtto ttgagcagtg gtgccttaaa aggtaacttg agaagcagto 28680 gattatttgt teageetgga gaetettggg atattttact atetttgatt gaatagattt 28740 aaatgtacac ageteteata aettgeecca tgaagcatat ecatgaaagg cactatastt 28800 gttaaaagat tggtttgtac tttttaaatg tagtactttt aataaaacag gaaaaataga 28860 agttotgatg cagttatatg cattttatat agaatgtgtt ottaattgga aaaaatttgt 28920 egtagtteet trgagtteat tracagtttt tagtaggaat tgtatttet actgttgtac 28980 tigctgttac taaagaaaga tggtcgtgat taccatctga attttttttc tatacattga 29040 totttagetg ctacttagte attectgttt agacttgage tettttecat attettett 29100 tttgtttctc agtatccaga attatttgca aacttgccca tacgacaaag aacaggaata 29160 ctgttgtatg gtccgcctgg aacaggaaaa accttactag ctggggtaat tgcacgagag 29220 agtagaatga attttataag tgtcaaggta tgttgtctac ttatcttctt tttttattta 29280 ggtaaaatta acataaatgc agttagccat ttcaaagtgt aaattcactg gcatttagtg 29340 catteacaat getatgeaac caccacetet etetaattte aaaacttttt cattecacte 29400 ctcctcttgc ttatcccctg gcaaccattc atctgctttt tgtctctatg gatttgcctt 29460 ttotgtatat ttoatataaa acaaatcatg caatatgtga cottttttgt otggottott 29520 toacttatgt aatgttttca tggttcatcc aggtagtage atgtatcagt acttcattcc 29580 tttgcatgac tgaataatgt taccatactt tgittatcca ctiatcagig gtgaacattt 29640 gaattgtttc taccttttga ctattatgaa taatgttgct gtaaatattc atgcacaaat 29700 ttctccacgg atatgttttc atttctcttg ggtataaact gaggagtaga attcttgggt 29760 cttagggtaa ttctctaact tttcaaagaa ccaccaaact gtctttcaca ccaactgcac 29820 catteccact ageagtgtgg ggggtteetg attetecaca tetttaccaa caccattatg 29880 tttctcaatt gtgggctagt ctcacatttg gaaagctagt gggagcagcg atccatctat 29940 taaaagttgt atgaaattga gtaatgagcc acctetetet tgtagggett attatgttet 30000 tgcttaaggc aatcttcatg cattgtgaac agaattatac ataaatgctc agataaagg 30060 gcaaaccatt cttaaaggga gtagacaact agaggcagga gaccatactg aggcaggaag 30120 ctggggtttt tatggttctg ttacttttga ctatatctca ccattgcttt tgtcaaagtg 30180 agactaggtc taagtttttt tcaggtataa ggtgagtgtg gtaattaagg ggcatgctag 30240 cagatcattt tgggtaatgc ttcacagtcc accactggtg tgtcattgtg gtcgcagatc 30300 cagtatetta getgtgtaat tteagacate ageaatatta gtttaacaaa gggcaattag 30360 attocaagac aaaggaatog tgtattatto tagcottatt caaacttgat ttataaatca 30420 gtttagtaat ttatttattt gtttctgtat ttatttttat ttctttgaga tggagtctca 30480 ctctattggc caggetggag tgtagtgatg caatettggc ttactgcaac ctctgcctcc 30540 tgggttcaag ctattctcct gcctcagcct cccgagtagc tgggattaca ggctaatttt 30600 tgtattttta gtagagatgg ggtttcacca tgttggccag gctggtcttg aactcctgac 30660 ctcgagtgat ctgcccgcct tggcctccca aagttctggg attacagacg tgagctaccg 30720 tgcccagete agtttagtaa tgtataactg ggttttacce agttgtaaat tactettttg 30780 togtgttttt ttgagaactg gcaatgacgg agaaactaaa agtgccaggc tgttgccttg 30840 ttcctgttat tttgccttag tttttttt ttttttt ttctctgaga ctgagtcttg 30900 ttgtgttacc aggctagagt ggagtggcat gatctcggct cactgcaacc tctgcctcct 30960 gggttcaagt gatteetgee teageeteee gagtagetgg gattacagge geetgecace 31020 geaceeggtg aatttttgta tttttagtag agacgggatt ttaccatgtt ggeeaggetg 31080 geotegacet cetgacetea tgatecacea getteggeet eccaaagtge tgggattaca 31140 ggcgagaace accetecce gtettecett agttattet tettecetec tetagtecta 31200 tagttetetg actgtattga ggaaatgtaa ttaaatatta ttatgttaat agatatttat 31260 gtggttgaat attagaaatt cottattttg gtcacatatc ctgatcagta gttggtcttc 31320 tggagatagt gattittcac tagagatgac ittaggacct attcaggitt ittitaagat 31380 cccaatttaa ggaaagacta ttctcattat tgattttgct atatgcaggg aaatttatt 31440 cgaaaggttt ttcagttggc ttttagggaa gattatatat tctcttttt ttttttggc 31500 cttttcccac atgttctaaa aatgatatat tctttaactc ctatgaaaat acattgtttc 31560 agtaattgaa gatgctgatt aaagtcatat ctctacacat tttttaaaaat ttgagataga 31620 tgggactttg tecettetta caccatteae ttatteaett ggaaaaacta ttateeaata 31680 cttatgtggc agacactgtt totggcacaa gggattcagc agtgaacaaa actgcctttt 31740 tggagtttac attctactag tggaaagcga caacaagcag atagacacat tcagtatata 31800

46

attcactgtc agatggtggt ggtaagtcct atgtaggaag aaaagcaggg taaggaggct 31860 tggagtaact ggagtgagtc atagatggac ttgtcaggaa agggtttctg aagaggtggt 31920 atttgggcag agatctaaat aaaatgaage aacaageeat gagaatatee gggggaaaat 31980 gttctgggca gaagcatcaa gcatagaact tgtggtatga tatttattct agcacacatt 32040 aattttaaaa atgtataaaa gacatccatt taatcatatt aaagatttcc atgattcatt 32100 tagacttagt cagaaaccaa atttatattt totttttaaa taattttato toaactotta 32160 ttttacccaa taggggccag agttactcag caaatacatt ggagcaagtg aacaagctgt 32220 tcgggatatt tttattaggt tggtagccta tgaatgtttt taaagtaact gactctgtta 32280 ttatttatca atcagtgctt tttttggtct tgttttttga agaactgata tttgaaacct 32340 gtggtttatg tgaattatta ataagctaga ggacgtggat tototattto atcaaataat 32400 acaaaacatt ttagatatta aattttggaa attatttggt tttgttttac aatagaaata 32460 ctcctcaaag tggaatcgaa gtggttattc aaagaaatct cagagtagat tcttatatga 32520 agcaaataat tgcccctaat ttatctctaa attttgtaag ttctaaattc ttttttcccc 32580 cagtttctaa tttatctctt ataagtcaag agtccatctg gccaatttaa tttcagtgag 32640 tgtaactatt ttgcatatat taaaaaactg tatatgaata cagaagatgg tatttaagga 32700 tgaaaataat tattcaaatg tgatagcatt atggggagtt ttaaaaataaa agttactgtt 32760 ttattcttcc aaaaatttta ttataaagta tacagttaag agaatataca taaaatacat 32820 atgcagetta aggaagaata ataaaatgaa taetteatgt atteaceace gagtttacea 32880 ggaaaaagca taaacaaaat aaacctcttc cacgtaattc ctgggttaaa gagaagttat 32940 agtggaaaat atttgggagc aaacgataat gaaaatacta tccattaaaa ttgttagatg 33000 ttgcaaaact gatttcaagg aaaatttata gtgttaaatg tttagaaaag aaaaaaggtt 33060 agaagttaac cacttatgta totatotoat gaaattagga aaattataga tataaactaa 33120 aaaatatgtt aaaagggaaa taataaagat aagaatgaag tttaatgaaa cacaaaacag 33180 agaageteae aaageeaaga tttatttttt gaacacegag tacaattgae aaatetetaa 33240 caagtttgat taagaaaaaa gaaagcatga ataaacaatt ttagggataa aaagggaaac 33300 atogotaaag atatocoaga aatgtaaaag ataataaggg aatattatga aaatattoat 33360 gccaatacat ttgaaaactt aggtgacata gacaaaaaca aaattgacca aaattgagca 33420 aaaaagaaac aaaatctgag tagtcctgta acttagtaaa aattgagtta gaaaagttaa 33480 agaagtettt acacaaatea aacateagae teagtittet aggagagtit tgeeaaacat 33540 tcaagtagca gataattctg gtctattttt ggccccagaa gatatatttt acttgccatg 33600 catttaatga gatagctgtt gatttttttc aatcaccgtg acaggtgttt tatattaggt 33660 gttattcgcc agacatctag tccacctgtt gccagatatg gaattaatat tcacttattt 33720 tgaattaaaa tttgttaata aattaataaa acaaagtcaa agttcaaatt attaaaaaag 33780 taaaagaaat aaaatatatt ttatagagag cccttacaaa acagtaccaa cataatgagc 33840 tttccaaatt ttgaatgggc aaaataaatg aataggcatt tcacaaaaga aggaagggtg 33900 gccaataagt atatattaat ataaaaatgg ttacttgtaa taggaatcaa aagtgtttga 33960 cttattgact aagagtcagt ttttgttttg atccctgtta gtctatccag aaggcatggg 34020 tottaataaa caccttgacc tcaacagttt actgaataca agggtaattt catatgcctt 34080 gccttcttta agggtttgtt gtaaagatta aaataaatac ataaatatat ataaatacat 34140 ttatatgtat ttatatgtaa ttacatacaa cttgccttct ttaagggttt gttgtaaaaa 34200 ttaaaagaag tatataaata tatataaata cataaaataa atacattcat atatgtatat 34260 gaaatcactt tgccaactat gaagcctgat tcaaatatga aatgttgttt gtttttccca 34320 gagcacagge tgcaaagcce tgcattettt tetttgatga atttgaatee attgctcete 34380 ggcggggtca tgataataca ggagttacag accgagtagt taaccagttg ctgactcagt 34440 tggatggagt agaaggctta cagggtaata attataaata cagaaataga atgttataac 34500 aaaatgtcat catgtcatca gattttggta aaaaaatgtt cttttttcct ctaggtgttt 34560 atgtattggc tgctactagt cgccctgact tgattgaccc tgccctgctt aggcctggtc 34620 gactagataa atgtgtatac tgtcctcctc ctgatcaggt gacaatttca tatttagagt 34680 ccaaaaccca acaaatgcta cactetttee ttgtgagett tacttetgee aggtaatgge 34740 aattgtcctt agaagaccag ctttcttagg gaaaagcttt agccactgtt tgctcaaagc 34800 ataaaaagat totgaattag atgcaaagco ttttttttggc ccagtgcaag totgaaaact 34860 ttgtaatcct tctgtgttgg ctgattgggg aaaaaaaaat gcaagaaacc taatgtatta 34920 tattttcaca ttatcttctg ttcaaagatt acatacttcc attatcctgt caaaaaaaaa 34980 actotgatac agaatcaago atgtgaatog taagoatgta agoaggttto atagagataa 35040 tttttcaact cttccttgtc ctgtgttgtt ccaactctta ttctccaatt tagaagcaaa 35100 caaataaatg aatgaaagaa cagatagaca aatgaatagt caaaggtata aagtatctgt 35160 atatatgtta catgtagcta ttatttaaat tatttagatt ttccttttga aataccttct 35220 tggcacactt gcctaaatct agaaaataag cactgtgtga ataagaaatt atttacactg 35280

aatattttgt aggtttttgg gtttttgttt ttcagacaag gtctcacttt gtcacccagg 35340 ctggagtaca ctggtacgat cacaactcac tgcagcctct atggcccagg ctcaagcaat 35400 ctccccacct cagcotcccg agtagotggg accacaggoa cacgotacca tgcccagata 35460 attitattat taattitigt atagagatgg ggtctccctg tgttgcccag gctttcttga 35520 actocagggo toaagtgato otoccacoto aacotoccaa agtgttggga ttacaggogt 35580 gagecaceat geocageett aagagtgttt gatttteatt catttteeta tatatattat 35640 ttctgttggg gaaaaattc caaggaagat aaatagtagg ctgttggtac atttctcaac 35700 ttacttataa agctttttag atatataagg ttaatttatg aagaaaatca taagatacac 35760 aatttaagat aatattttta attttatttt ttatttgtta aataaatttt tctcctttca 35820 ggtgtcacgt cttgaaattt taaatgtcct cagtgactct ctacctctgg cagatgatgt 35880 tgaccttcag catgtagcat cagtaactga ctcctttact ggagctgatc tgaaagcttt 35940 actttacaat geceaattgg aggeettaca tggaatgetg etetegagtg gaeteeagge 36000 aagttatatg aggaagttgt tatgacattt tatgagtgat aaaagaagta caatgtcaaa 36060 atttccacct taaaaaatgc tatttttaa acaactttgg taaaactgta tagaaacata 36120 aatttacctt tagttgaatg ttccatagtt ggaatatggg ttttgcagag aatttataat 36180 tatgaagttt gatgtctgtt tctttaacat taccttaata ttggcaaaaa catgttggtg 36240 tttgcaagga tattattaa attgggatac catgaattaa atactacaaa caaaaataat 36300 tagagttttt tgtttgtttg tactttaact tttaaaaaat aatcagttaa agttgttgtt 36360 ttgaagctca cattgttcca atctggccaa taggagcccc ttttgtatgg ctcctgtatc 36420 tttatgacat gtcctcatca ttcttgaatc acttcctcac ttccagatac agtaagttat 36480 tcttggccag gtgcagtggt tcacgcctgt aatcccagca ctttggcagg ccaaggcagg 36540 aggatcattt gggcctagtt tgagaccaaa tcatggttgc acaaactgta cccactatgg 36600 acaacagagt gggatcttgt ctctgtgaaa aattraaaaa ttagctgggc atggtggcac 36660 atacctgtag tectagette ttgggagagg etgtggeagg aggategett gagtaaatee 36720 aggatgcagt gagccatgct tgtgccactg cactccagca tggatgacag aatgagaccc 36780 tgcccccaaa aaagaaaaat attottggtt tatottgtac tttctgtatc ccagccctag 36840 catcagcett ttetetaaag acagtattat gattttaata tttacagtag atatttgaac 36900 tgttacatta tagactttac catatattt ctaggaagga ttattctatt actcttcttt 36960 accacatttg tttggaatgt ctacagaacc tacagtttct aaatcagaaa ctccctaggt 37020 ttttgctatt ttggcaagee attgaagtte tteeetetee etttaetaee agaaaggtgt 37080 gtatttgtag agctctctat aatgagaaag cactctataa catggttgat tcatcatttt 37140 ggagtagaaa agtatgaatg gaaagtcaga gacataaaaa taaagcccag aggtctgagt 37200 cttagcttca ttacagactt tcttggggga tggttggtaa attatctaca cattctatct 37260 tgtctttata attttaatag ttaaattttt accatgtgcc tcaaaaccgt tagagaatta 37320 atgagetett tgaaaaatge ttetaagttt ettgtattge tetaatagaa tgetatetat 37380 gttattattt atttctgaga ctaaaattgt ttacatcttt aaactggttg tccttttgtg 37440 tattttagga tggaagttcc agctctgata gtgacctaag tctgtcttca atggtctttc 37500 ttaaccatag cagtggctct gacgattcag ctggagatgg agaatgtggc ttagatcagt 37560 cccttgtttc tttagagatg tccgagatcc ttccagatga atcaaaattc aatatgtacc 37620 ggctctactt tggaagctct tatgaatcag aacttggaaa tggaacctct tctgatttgg 37680 tatcttgtgc agtcatcatt atacagttct gaaatataaa gctatatgtt ggtgtaaagt 37740 tgcagtgatt tototoctaa ccagococac atattottoc tggttggttg gttottcagt 37800 aaaatagtct tgtttcttgc ttacactaat tggtaatttg cattccttgt taagattttc 37860 aagacagggc tgggagcaag gaaccaaagt agcgcgtggt tgtgattacc tttggtttct 37920 ttgaggtttc tcttacctag tggctttaaa acatctttag gagcagttcc attttatagt 37980 aaacttaaat totgttatca tgaacagttg aggataatga ataatttgat acaataatgt 38040 aagaaattcc tgaaaacaaa gtgttatctg tgatactttt gctgcatagt aagcacaatg 38100 aagtgtactg ataatgtttc aacaggaaag tgttttgatt aaatgtgggc agtatcactg 38160 ttctactagc attcaacatc tcttctaaaa attaatagtg gttcactgta attttattgg 38220 tacatgtaac atctgtacat gtgtttggtt atctatatgt ttcctggttt tttgtacatt 38280 tgctttatta atttaggctt ttttttttt tttttttga gacagtctca ctctatcatc 38340 cagactagag tgcagtggca caattatggc tcactgcagc cttgacctcc tgggcttagg 38400 tgattettee accteageet cetgagtage tgggaetaea ggeaeatgee accatgeeca 38460 gctaattttt gtatgttttg tagagacgag gtttcaccat attgcccagg ctggtctcaa 38520 actoctgggc tcaagctatc tgcgtgcctt gacctcccaa agtgctagga ttacaggtgt 38580 gagccactat gcctagccta actcagactt taaaaatata aaagcaattc atttttattc 38640 ccaagaacag taaggtggtg gtttaatttt agtctttaat tctgttttta atttattcta 38700 tttagaaatg tcccagaaac ttagtataac tttactttct gaaaatgaag aaacctgtcc 38760

ttgggcatta gtgtgttgga tttaagcaac aaagttaaaa aaacctaccc tgtgttatgg 38820 caattttcac ttgatggtgg ttctataaca caggtatcag tgaaccttta taaaagatga 38880 acaacttttc agcttgctta atttcagtta attaacatgt atacttatct atgttaatgt 38940 tttattgctt aaaatgttta atttttatat ttggtaaaca gatagttttt tctctccccc 39000 tottccttcc atottcatt actacaattt accatgoaga gotcacaatg totototgca 39060 ccaageteca tgaeteagga tttgeetgga gtteetggga aagaeeagtt gtttteacag 39120 cctccagtgt taaggacagc ttcacaagag ggttgccaag aacttacaca agaacaaaga 39180 gatcaactga gggcagatat cagtattatc aaaggcagat accggagcca aagtggagta 39240 tggctttttc cccctcatta taattgttaa aacttcttaa aaattgtttc acccttttga 39300 tatatatttc tttgacttat aaacgagcta tatttataaa caagggacca gaacacatta 39360 acteagteat ggttatgtge tteettgett teaatgttte attatettat aaggaagaga 39420 acgtatggtc tcttgaaaaa actgacaata agaagtaaca actggactac cacatttttt 39480 tttacatcct taatttaact cttcgtcaat ttctttttt acttaaggag gacgaatcca 39540 tgaaccaacc aggaccaatc aaaaccagac tggctattag tcagtcacat ttaatgactg 39600 cacttggtca cacaagacca tocattagtg aagatgactg gaagaatttt gctgagctgt 39660 aagtaacaga ttctgttttg gaagtacage tactattaca agtgacatag tattacactt 39720 aaacctttaa agttcgtgtt taaaataaaa atattttgaa tatttaaaaag ctaattcaaa 39780 aaatatgtgt cgtagctatg cattaaaaaa ccccaaaatg tcagaagtac agaagtcaaa 39840 attgagtttt cattaaccag ttcatttgat tatatttgaa ttattcataa tggactcatt 39900 taattttagt aactttgggc tgggtgctgt ggctcatgcc tgtaatccca gctctttggg 39960 aggccaaggc aggtggatca cctgaggtca ggagttcgag gcaagcctaa ccaacacggg 40020 gaaaccccat ctctactaaa aatacaaaaa ttagccaggt gtggtggcat gtgcctgtag 40080 teccagetae ttgggagget gagacaggag aattgettga acceaggagg tggaggttge 40140 agtgageega gattgeacea etgeacteea teeageetgg geeacagage gagaetgtgt 40200 ctcaaaaaaa aaaaaaaaa atttagtaac ttcgaagaaa taagaaggaa aattaaaagt 40260 tgaaagtgat tctaatgtat agtttataaa attttgttat aaaaatacct gttttgcctt 40320 caaaataatt tatattaata ttttattgac ctcaagaaca tttaaataca ttcagattta 40380 ttcatttgtg gaccacattt gttatacatt ggatttaaag gatccttgca attgagttta 40440 tggccaccta tgcatctgag acccatggac tgggaaccat tctaggtcaa tgattcagtg 40500 tgattcaatt taagagatgt ttattcctgg tctttagaag ctgctacctt ttgttatcta 40560 attttgcagt actttgaagt atgtatgtat gtgtacatac gttagtgcta tgtatttatt 40620 aaagaagaat cagaaaacag aggtaaggaa aaataaggaa acaaatttot gttaagccca 40680 ccacctccca aagcatattt gtttatatgc ttatatatgt tttcctatta tggtaagaac 40740 agtotgtaca tattgctata tagcagtoco cotttatoca catacatoct gaaaattgtt 40800 ttacatttta aatgttaact actttattgt ttttaaatgt cattttatag tgtagctatg 40860 ccacaatatc caatttttag acatttaaat tgctcccagg caatgtggta atgaacattc 40920 ttgcagctga atatatgcac atatctaatt gtttcactag gatagaggtg gaattgtata 40980 acagggaget cacatttttt aaggettttg aaatgtattg ccaaattgee tgecagatat 41040 actgcaccat cactaacatt gtgtgttgca gtatttttct aaacttggcc cttttgattt 41100 tagaaaaatg atatcaataa tttacatttc tttgattaaa gtgtagaagt tataattttt 41160 catattattc attgtcattt gtattttatc ttttctaact tgtctcttca tcccctttgc 41220 tccgttttct attggagtgc aactttattt gtaagaattc tttttaattt ctgtgactgg 41280 aattttttt totagtttgt tatttoocgt toatttotta aaatataatt gtgtttgooa 41340 acaatccatt atcttttgtt ttgtaatggt agtatttata catattaaat tatctctttc 41400 ttttttcaga tatgaaagct ttcaaaatcc aaagaggaga aaaaatcaaa gtggaacaat 41460 gtttcgacct ggacagaaag taactttagc ataaaatata cttctttttg atttggttct 41520 gttaagtttt ttgatggctt ttccatatgt tgtaacagga aaaaaatggt gtctatgaat 41580 ttcttcttaa tttaacaaat ttggttaatt tataaaatca cagattggta aatgctataa 41640 ttatgtaatg atcaggattg agattaatac tgtagtataa attgggacat tataacagat 41700 tccatatttt atttcctaaa atctaaattc agtctttaat gaaataatat tagccaaatg 41760 gtggaactaa tttatttctt ttgaggaaaa gataataaag aatgtaatta aatttaaatt 41820 tettggaatt cecagitgta tatteateae ettigtagea tittgaeaaat titatgetta 41880 gcagcttctt cactgttttg aaataaaata tootattacc tactgataca attatctgtt 41940 ctttgtatat caaaaaatgt gaaatttaca cataattcaa atacatttaa ttatccgctc 42000 aaccagaaat gaaatcacat coctctacta tactacatcc agetccaage ccaagatatt 42060 taaatgacat ccattcctct cctagttcca gttatgattt tatcttgata ttctctcata 42120 tatgaactaa attataaagt tagccaccat caatacaatc tgcgtatcta atatcttaac 42180 tatatagtaa tggggtaagg gaacagcaaa aaggagaaca ttaattaaaa tatacaagta 42240

```
agcotgggca acatagtgag accocatoto ttaaaaaaaa aattagcoat gcatgatggt 42300
atgeetetag teccagetae ttgggagget gaggtaggag gateaettge teccaggagg 42360
ttcaaggttc taaaccagca aagctcagaa tcccagggga tagaaacaaa gacttagtgg 42420
atcactagta ttaaactgag acacgtcacc ctgcattgca ctttgtttct cagttctttq 42480
atgaaatcac tgagctgaca tacctgccct cttttcacca taaagtgagt ttcatgatca 42540
gaagcaatgt ctatgggata gcctaacaaa caatgtaaaa accatttagt aagttcatga 42600
agggtggtgg tggtaaaaat ttggagaaca tacaaaacaa atacaattcc aaggtgtgtc 42660
ccctccagga aggacaaatt gctgcctgct ctgtgataga agaggatcag atgtaatcaa 42720
cotgoogtca gacttgggct gttctctcct gggtgtggac ttgcctggtt ggtcactqct 42780
gctgacaagt aggctgtcaa tatagctggg ttgtcatgtc agctgtggtg agggggaagt 42840
ccacattgtg gaggccacat ccctgcactc ttggccaatt tgaccatgaa tcttaagcac 42900
tggggtggct ggaaaagaca gccgattgac atccatacag aggtcatctt gaccacttga 42960
ttagtataag cactgaaggc ttttaactga gcattcacat aggacacaaa tattctgatt 43020
ctttgggccc attccaagaa ctctgggcat acttttcctc cagacctcat acccagttgt 43080
gttctttcca aatttctggt catctggtta tgttattagc cactatctgt gaatcagcat 43140
agatttttat atcagacatc tctacctcct gacagaatgg aggagatatg ttacttaaca 43200
attotgttcc cttggaagat ttcctgtctc cactgtttgt aagggctact ccctcaatgt 43260
agcagtaatg ctttcactct gatgggaagt cacagtggaa ttctgggtct ccaagaatta 43320
gtgttagtgc atacacagtg totgataatc cocagagtgt otggtgccct tggatcctgt 43380
tttctctggc tcttcattct tagtctgacc taggtgtgag aattaggtca ggggccatga 43500 ctatattgtg gtgactcaaa ccaggccttt gtttactaac tgggagattt ttacattgta 43560
agaatcaagt aggatctttg cccatgtatt ttggtcttaa gaacacaaat gatatggctc 43620
caatgactgg aggaacacca gggtccttgg tctcacgctg atttagataa aacgactgtc 43680
aggectetga geceaageta agecateete eeetgtgace tgeacgtata catecagatg 43740
gcctgaagta accaaagaat cacaaaagca gtgaaaatgg cctgttcctg ccttaactga 43800
tgacattcca ccattgtgat ttgttcctgc cccatcttaa ctgagcgatt aaccttgtga 43860
aattoottot cotggotoaa aacetoocco actgagoacc ttgtgaccco cgcccctgcc 43920
cctaagagaa aaccccttt gattataatt ttccactacc cacccaaatc ctataaaatg 43980
gccccacccc tatctccctt cgctgactcc tttttcggac tcagcccgcc tgcacccagg 44040
tgaaataaac agccttgttg ctcacacaaa gcctgtttgg tggactctct tcacacggac 44100
```

```
<210> 64
<211> 16869
```

<212> ADN <213> Homo sapiens

<400> 64

aagctttagt agagatetea aaaatggttg gatggtagea aattactaag aacteteaaa 60 gtttctaaag ccttagtttc agcttgctag aaaacctatg ttgagtatta tggctagttc 120 catagttgag ttgggaaatg tctttgagga gacacttttt cactttgtat tcatctgtac 180 attttctgtt acttgcattc tgtcatgctc aggctattag agcaggtaca tttttataac 240 tggaatgttt atgtgtagtg aagctctgag aggactttgc attagatctc agcagcataa 300 tcagaaggtt gtcctttgtc tcagcaattt ttaagctaat agtagcagaa attgcagtgg 360 aaatagactg ctttgccaca acattcagaa aatcatttat ctttttattg cagttcttgt 420 caccaaacaa tacattttag tacttctcaa attgcagaac tctcataggg ctgggaaaat 480 gcctgtagac acatacatac tatgaatgtg ctaatgtttt ttgtattttc atagcccatc 540 aaagctcctg agtcagtttc cactataatc actgcagaat caatcttcta caaggtaagc 600 ttttgtagag ttactgaagg aagagttggg cctagtgggt aatgtgccac taaaatgttg 660 gattagtcta aaggtctctg ctactcttta tttgtataag gtgtgattat actttttgtt 720 cccttcttag ctgttttccc ccataagtgg ctgttattaa aacatctcat ctagagctga 780 agtgggagga gaaagtgcct actgacacat gatgtgagga tcttaagtat ttttttttag 840 tgtagattgt aggaattatt cttaaaatgc tgattgtata gtgtggagcc atggaagact 900 gagccgttag tgcgatggca ttgaagaatg agaaggacag agacaggatt tggactagta 960 gaggttgtcg actgtggtgt caaatgggta gagtaggccc agagattcta aaatgccttt 1020 aagtggagtt gagctgagta agggcagtag tgaggattaa cacctactag aaattcatag 1080 tgagaggaat tccaagatgt tttgataaaa gaatgaggag gtcaggtttc ccagggccaa 1140

agtocatgaa catotgatac otcagtgaga gaagtgacag attgttgtgt ttaaaccaga 1200 agtettagga aaggaattag aacatagace eecaaggete ggeaggeetg geacggeaca 1260 ggcagcaacc attgaaggct atttggtgtt tcgggatctg aactgtcatt taggggacag 1320 tggtgtgagt tagtacttta tacttgaccc aggtggactg agaaactcaa gtgatgatcc 1380 cottaagtat aettittitt aageccacaa totatatagt egaagtetgt tooteecaac 1440 aggggtacac tggcattcct cagcagggct gggaaaaacc aacaacaaaa aaagtctgta 1500 cacaggcaaa catctctctt atttttccaa catttaatac attgttaata aaatatctaa 1560 agtttagcaa acagttgctg tgtatcagtg gctgagcatt ttgcatgctt tatttcattc 1620 agttcactct atgaggtgga tactactatc cocattttct agatgagaac attgaggcac 1680 agcgaggtta attaacttgt ccaagatcac atagccaaca agtcatggag tgaggcagtc 1740 tcatgccaga gcttaagcct agagcatagt tcctggctct acagctttag caagtgactg 1800 gctatgtgac gaggaccaac ctctctaatg tctcatctgt aaaataggaa ttgtaaatag 1860 ttactacctc agtgggtcaa atgaaatcat atgtgttaag cacttagcag agtaagcact 1920 caatgaatag taggagttat cacatetteg tatttgtgca ttacetteac agtttacaga 1980 ttaaggccag aagcaacttg ttgagctacg ggtttagtgt actaacagtt tccatgtgtg 2040 totocatgga agggtgtgtg ggacotgtta ttgtgactgt otgtacttto gtattgttgt 2100 ctgccaccca tgtttattaa atgataagga caataatgca acaaagtagt caagtaatgt 2160 tgcaaatgcc cagtattgta gtggctatca cagcagtgcc actggcaggc agcaccatgg 2220 tggcaagttc aagaggtcac tgccagccac tgagctagag cccagatcag gcatgcaaga 2280 ggagcctgag tgggagccac tggggatcac ggccaagagt gtgaccaccc aagacccaga 2340 atggctgagt ggcctccctg gagcatggca gtggcagaac aactccatga actcagatct 2400 ggtgatgeet aaactagtge tgttetegtg tggaceeett ttetetacea gaaacettga 2460 atcctctcag caaatgagga gactactcag atcagtgact tagtcctgtt tggtgttata 2520 tatgtgtaca caacacagca catattaata aatacctact atgtgccagg cactgcctac 2580 cactggaatc tttcactaag acattgtttt tactttgcat ttctgccttt acactatgaa 2640 agtagatgtt ttggattcat attcattcag catacatttg aatatgctgt gttatgcata 2700 gtaagcctat gataagcaag tattctcatt tagaatttgg gaatattgat tatacatgtg 2760 gacaaacaaa ccataaatgc aaactattta tatgataaat aactttggac tgatggctgg 2820 gaggaaggac cagctattga tgggtaggaa ctagcaagta gcggactgtg gcctgcatag 2880 accagaccca teegtagtga teeagatgaa acageeacce teagacaett ggataaaggg 2940 tccaccagga aaaaactcct ggcctatcag gtgctatgtt acagttcagt tactggaagt 3000 atttcctcaa aagtgttttt atggttgagg tacacattcc tacagcttta cctgctgcca 3060 agtocotgtt toaagggaag cagcaatgaa ttacactgtt coogtagtoa aggacagtat 3120 atottaccaa gaactatacc cacttaagga ggtgctggat gtcataaaga tttggatcaa 3180 ccattatggg tgttcagagg agagattatt tccagctcaa gacccaggga agaggacata 3240 ggatggatac cagagtcata gggaggattt aacacaggac atgtacacat tagttagttg 3300 ggtataaagt ggaacagaaa tgaatgagac acaaagcctt gaatgccaga aatactagta 3360 gtcctgttgt ggaaggatat aaaactcaac tgggagtgga agagaaaggc agcagtgagt 3420 ctaggagatg tacagtaggt tgaggtaaac atatcctgaa gactataatc caaagattat 3480 ttttggtttg aatttgtttt ggtttgaatt catggtatct attttctttg agtggatggt 3540 tggggagggt ggcatgtaga atgcattctt accaaatcag catgattttc aagacagtac 3600 agagaaaaga ctgctgagct gatgtaggag ctttggctgc agtctctatg gctttcagca 3660 agcogtttaa cottactact gottcatgac tgtggctaac aaagtaggga tagtacggag 3720 cacagaggat ttttagggcg gtgaaactat taatactctc tttgtatgat actataatgg 3780 tgggtacatg tcattataca tttgcccaac cccacagaat acacagcacc aagagtgaac 3840 cctaatgtga actotggtot ttgatgatgo tatgtoagtg tacgttoato cgtgtaacaa 3900 gtgtaccact ctagtggtgg gaggggttat tgataatagg ggaggatgtg catgtgtggg 3960 ggcaggaagt atatgggaaa totototact totgotoaat titgctgtaa acctaaaacc 4020 tctgtaaaaa ataaagtcta ttttttaaaa agtggggatg gtattacggc aatataaaat 4080 caaaatactt tatgaacaaa tottttotoo agatgtaaac tgtcatatat gcaccotogt 4140 atgtgtatgt ataattttca ttcaaacgtg aaacaacttt agaattggca ccaaacatat 4200 aaacactgat acattagact atctcgaaca ccttttactg accactttga aaacttgctt 4260 acctattaag gttcattcat agctgtgatg ttctattttt attttcaatg tgggattatc 4320 ttctgtttcc cccagggagt atattaccaa attggtgatg ttgtttctgt gattgatgaa 4380 caagatggaa agccctacta tgctcaaatc agaggtttta tccaggacca gtattgcgag 4440 aagagtgcag cactgacgtg gctcattcct acceteteta gccccagaga ccaatttgat 4500 cccgcctcct atatcatagg taagtttgac aaatggcaca ggtttttttt taacttagtt 4560 aactctccaa tattatgtaa aagagtgtgt tagtcagctt gggctgtcag gacaaaatat 4620

cacagactga gtggcttaaa caacagaaag tcactttctc acagttgtgg aggctgaagt 4680 ccaacatcaa ggtgctggca acacggattt ctggggaggc ttttcttcct ggcatataga 4740 tggtcacctt cttgctgtgt cctcacatgg cctttcatgg agtgagaget ctttggtgta 4800 tottottata aggacaccat ttotgtoaga tgagggcocc accettatgg tttoatttaa 4860 cottaattgc ctccctaaag gtotcatoto caagtaccat cacattgggg attagggott 4920 caacatataa atttggaggg tggcgggggg ggatgcaatt cagtccataa caaaaaaagc 4980 atgagtatta ttaagtacaa aaaaattaga gagctttata gaaaatatga ggcattttat 5040 gtagetggag tgtgagtget atcagttatt ttgagttaga geaatgtgea tetaetaaga 5100 agtggtatgg ataagatttt tttggagtga cccagggtta aactgtacta caagaatgta 5160 ttgctcagga actaggttat ttaggttact tatttataca aacctattca aaaataattt 5220 aggaaagaac tatcccagtt atcccatact tgcaaattct caatatgtgt gcctctgcat 5280 gctacacatg tcatcttagg cctttatagt ataaaggctg atagttgaaa tggcagctgc 5340 tgtgcttttg ttaatttcaa agctgccaaa acagttgtga gatagactca caagaattta 5400 ctgattaata caatttttaa agttttcaga tttttacagt tacttcagac tttttatctt 5460 totgcagtga gcatgcatca ttacttttgc atcctgagaa caagcataag tgtgtttttg 5520 gagagaactc cagggacaaa taatatacca ctgttattct cacctatatg tcaagtttga 5580 tacattacca aacaattcta gccttctgct tataagtata tagaattttt atttacctta 5640 totatggatc aggatotcag cagaggcagt gatgtatcag aatcacotto gggattooto 5700 tactgcctcc tctttctaat ccccagattc tgatatgcat ccttgtccta cagcgaggca 3760 gcatggcatg aggtcagaac accagttctg gagccagact gtctaggttc acagcctgcc 5820 atttaccggc catgtgactt tggcaagttt cttagtctct cttgcctcac tttcctcata 5880 tgtaaaatgg gaataataat agtgeetace teagaaggtt gatgtgagga atgaaggtat 5940 tgatacatgt aaacttagag cagtgtgggt acaaaataaa catgatgcaa gtgttcaatc 6000 actgtttttg ggagaatgcc atattettta agccgttaaa gaagaaaaaa tgattaagaa 6060 taatttcaaa gtaatgcatg tttcaagggc taatgccagg ttgctcccag agtggtctct 6120 cccagtgtct agaaatttta acatcttatg aaaatgatat atatggtcaa aaatgtattt 6180 aacctttccc ttggctgcct tccagggcca gaggaagatc ttccaaggaa gatggaatac 6240 ttggaatttg tttgtcatgc accttctgag tatttcaagt cacggtcatc accatttccc 6300 acagttecca ecagaceaga gaagggetae atatggaete atgttgggee taeteetgea 6360 ataacaatta aggaatcagt tgccaaccat ttgtagttca caaattaaaa ctgggtttcc 6420 aggeotggtg tggtggetea egeetgtage eccagetatt geaceactge tetecaaget 6480 gggcaatgga gtcagattct ctttcttaaa aaaccacaaa aaaactggat ttccagttct 6540 ctaatattet tagtaceaca agatatgtea taggtatett taaatgaaat tettagetgg 6600 aaaagtgact aaaaagtttt totootgota ootagtaata aacaaatcat tgtttattac 6660 tggtcactta gaaaattaaa agggataggg ccaggcacag tggcttatgc ctgtaattgc 6720 agcaetttta gaggeegagg caggeggate acetgaggte gggaagtgga tegeetgagg 6780 traggagtte gagaccagee tggccaacat ggcgaaacce cgtcgctact aaaaatacaa 6840 aaattagcca ggtgtggtgg catgtgcctg taatcccagc tatttgggag gctgaggcag 6900 gagaatcgcc taaacccagg aggtggaggt tgtagtgagc caagattgca ccgctgtgct 6960 ggcacagtgg ctcacgcctt taatcccagc actttgggag gctgaggcag atggatcgcc 7080 tgaggttggg agttcgagac cagcctggcc agcatggtga aaccctgtct ctactaaaaa 7140 tacaaaaatt agecaggtgt ggtggcgcac acctgtagtc ccagctactc gggaggctga 7200 ggcaggagaa ttggttgaac ccaggaggcg gaggttgcag tgagcagaga tcgtgccact 7260 gcactccagc ctgggtggac agagcaagac tccgtctcaa agaaacaaac aaaaaattaa 7320 aagggataga atataatgaa atatattttg aacttaaatt atattctata tgtgtatctt 7380 cctaggcaaa agctgtaatt tccagagaga ccattaggaa caggtagtat ctattttct 7440 ccattattta tttctagaaa ctcataaaat ggattgtatt tttctataag aacaaaatat 7500 taattaaggt atagatgact gaccaagggc ttaatcaaat aaaatgacta acagcatcta 7560 tcataaagcc acacaagcct tatgttctca tctcaaaaat gctgtgacag ctttttggct 7620 gctttaacca taagaaaaat gattggtgga tgattttatt agcccaggct tttaaaaact 7680 ttcatctagg ccacgtgcgg tggctcatgc ctgtaatccc ggcactttgg gaggcctgag 7740 tggatggatc acttgaggtc aggagttcag gaccagcctg gccaacatga tgaaaccctg 7800 tctctactaa atatacaaaa attagttggg tgttatggtg catgcctgta atcccagcta 7860 ctcgggaggc tgaggcagga gaattgcttg aactcgggag gtggagattg cagtaagccg 7920 agategtgee actgeactee ageetgggtg atagageaag actgteteaa aaaagaaaaa 7980 aaagaaaaaa ttttaattta atccttctgt agaaacaggc attcagaacc attccattga 8040 tcttaataaa gctgctcttt actgtttcta gtcaaaaatg agacttcgat caaaccataa 8100

gattttatac tgcagatagt cagettcace aaageegeag aggaaacatg tegagateag 8160 gcttcctgct tgatagtctc ttgactacca ttaaaacgaa tattgggagg tcatgaaagt 8220 cattggtagg ccattagcat tgatatcttt aaaacatcta ccctaaacca tctgctatgg 8280 accoataata agaggootgt tgtatatgaa attgtotaga attcaggtgo aggtotttgo 8340 cggttaagta agggagcaac acgtaaaatg ggagaggagt ggggtgtact cacttgcctc 8400 ctcttttgtc ctgatttaac cagcattttt caaccctggg aaaatttgca gaatctaagt 8460 tgattgtaat gattttgagc tgcagcagct ttaactctta ccctttttcc acatagttat 8520 ggtgtttgag ttggaaagaa acaactatag gtagctacac gtacataatt atctctttat 8580 tcacaaaggg tatagtaaaa ttgattgtaa ataactttct aagtgccaat attcaaaact 8640 tttggattaa aatgtatttt tcaccgtgca tttactttgg atgtatttat ttcatttaaa 8700 caatttaaat ggggctcttt aaccaaaaat ggtatttaaa accaaaacag tatcgtactt 8760 agaatttgga gtagaggccg ggcacagtgg ctcacgcctg taatcccagc actttggaag 8820 gctgaggcag gcggatcacc tgaggtcagg agttcgagac cagcctggtc aacatgaaac 8880 cccgtctcta ctaaaaatac aaaaattagc tgggcgtggt ggcgtgcgcc tataatccca 8940 gctagtctac tcgggaggct gaggcaggag aatcgctgga actcaggagg cagagactgc 9000 agtgagccga gatcgcgcca ctgcactcca gtctgggtga cggcatgact ccatctccaa 9060 aaaaaaaaaa aaaagatttt ggagtagatt catcattaat aagtaacaga ttttaggaaa 9120 atcaaaaaat ggctaataaa atgaacacaa tgtaaaaacat ttattaaaaat gtagactttt 9180 aaaaatctat aaattgatca tctgtttata aattggcaga tggttgtgta ccatctttta 9240 aaataaagat tgaatttcac ccagtgtgat ggttcccatt gcttatattt ctcctgctga 9300 ggccggacct gatatggccc tggtctgtgt tcccagcctt gtttcctcat taccactaaa 9360 atotttcccc tgtatgcccg cccaatttt ctggctctga gtccttgttc atactgttct 9420 ctccaattct accttccaaa ggcctttctt aacaccttcg gattctttct ttgagaactt 9480 tccagattcc catgcctttt tggaatcaat ctctatccta ttgtcatcac atttaagttt 9540 ctacttccat catcctcact cctatccctt tggtcctggg atgacaggga tgctgtgttt 9600 tatttactca tctttgtaac ttccacataa cctaaccccg gttcttgctt atgggagatg 9660 ctgattgtag ggtctgagtt agatactgtt aactaaaatg cttgttgata ttttagttat 9720 taattcatat taactttggc tgaaactttt aaattctatt gtgaatagtc aagtaaaatt 9780 tagattgtta cattctgggt tagtattaga ttgtttttaa gattgtttta aacaagatgt 9840 ttttaagatg agttttaaat agttctctta acacaaataa agcttaatat gagtatttga 9900 aggaaattat cccaaaccat tccagttcct ggctgtgaaa ggcttttcca ggcctaataa 9960 gttttccact tcagccgtaa gtaggtgaaa tcaaatgaac aatagaggga aatgtattta 10020 tttgctttat acacatgcat gtgtgttgtg tctacatata aacattgcac acgcttagaa 10080 tgaagtttct gtcatgccca gaaaagggag aggcattttt gtggattttg tctggctgcc 10140 ctggggatgt ttgaagaact gtgctgttta cttcatacca ggtgtgtgag ccataccttt 10200 ggtaggaggg tatacctcct acacccaaga aatataagcc aggagaaggt ctgtgccaag 10260 agaaggaacc caaatgaccc acaagaggtg ggccattaat tattgggtca gatgcataaa 10320 tgcacagtaa tttatttaag cacctcttaa tggtgaccca caaggaagat tgctcgtagt 10380 agcggaaagg ttcacaataa ataagagaaa aaagcagaat gtagaactgt atgatagcaa 10440 ttctgcaaac aagaagcatc ttttataaaa gatggaagga gcccaggcac agtagctcat 10500 gcctgtaatc ccagcacttt aagaggctga ggtggaggat cacttgagct gcagtgaccc 10560 atgattgtgc caccactcca gcctgggtga tagaagtgag accttctctc aaaaaaaaa 10620 aaaaaaaaa aaagacggaa attcctccag aattttaaca tgtcaacaga ggttttctgc 10680 agctactttt ttcagcttta tacttcgcag tattttccaa attttctcta acaagcagta 10740 ttttccaaat tttttacaat aagcacacac acacacaca gtttgtttgc ataagtgccc 10800 aactggtggt gaacaaccgc tggcttttag tctatacata tctagaatat tttataaata 10860 gtagttctta aacccttgaa agggagtgaa tgaccagctg agaaaataaa gtcagtgatt 10920 tcattatttt cctatattca catcatgatt ctaggaaaga acttgggagt gacttccttc 10980 agetteagee actectggge caggegeatg ettagetetg tggtaaaggt caccagette 11040 ttctgcaggg tgcctgtatc atctgaattg gaggtttggc gagggtaaga gactgatgta 11100 cgctgctgac ttaaggcccc aacaccaaac acagaagcaa cagccttaca cagagtgttc 11220 agcaagctcc aacaattgtg taaggtaaag tttcctttat agattccttt tctatatcgc 11280 tectagtggt tetgtttete tgategaatt etggetgata acagttgetg agaetetgaa 11340 agagaaggca aggaactact gtttctcatt ataaactgtt tagaattatt tggccatctt 11400 tttgctatga atatgtagtg ctttgataca ttttttaaat caaaaagtaa tgaaagagat 11460 cacataggga aagatagatt ggattatttt taaagtttat atactaaatt gaaaagcaaa 11520 gaataaaatg ggagaaacag ctccctcatg tggctgttgg caggaagett ccattcctct 11580

ctgtgggcct ccacaggttt gctcacagca aatggtccgt gacagaaaga cgcaagggca 11640 gttgcaccca agatggaage caccatettt tetataacet aatetgaaag aagggacata 11700 ccagcacttc tgccatatgc tgttgggtca cacagaccaa ctctggtaca gtgtgaacac 11760 aggaccac aagggegtga attecaaggg cagagaccac tagggaccac etcagaggca 11820 cagagggaca ccctatccag ctggtggcca atgtaaatta acatagcttt ttagaatagc 11880 taagaatcca tgctaagagg atttaaaatg tggaccaaaa aatgggtata aaaagaagtt 12000 gttaacagta tttaaagttg tgaaaaacca gaaacaatct aaaggtccaa caataggaaa 12060 atgaattttg atatttttct aatagaattt tatgctgtca tcagaaatac catttacaaa 12120 taatttttaa taacgcaaaa aaaagtttat aaaatgttta gtgtaaaacc tggacacaac 12180 tacataatga ttctgatttt gtaaaaaaaa aaaacaaaaa cacacacata tacacatgca 12240 tacatatgca tataaagaaa actggaacaa acaaaataac aagcatagtt ggaattacag 12300 tcattttaat attctttatg cttttaaaaa ttttgaagtt tgtattacta gcatccacta 12360 cttacgtagt caggaaaaaa atacaacttt aaaatagata tttaggtcca aagatggtaa 12420 tctaaatggt gttacaggct gaatgtgtgc ctgatcccca tgccccaagt tcatatgtta 12480 aagccctggc ccccaaggca atggtattag gggagtaggg cctttgggag gtaatcagat 12540 ttctacgagg tcatgagggt ggagcccgca tagtggaatt agtgtccttt taggaagagg 12600 agaacagacc aaagccttcc tttctctcct cactatgtaa gaagacagcc agaaggtggc 12660 cacagocagg aagagagete teaceagaae ecaaatetge tageacettg etettgggtt 12720 ctcagcatcc agaactgtga gaaatgaatg tgtgttgttt aaaccactca ggctacggta 12780 ttttgttgca gcagcccaag ctgacagaga tagaaacaac acaaggaccc atcagcagac 12840 gaatggatga tcaaaacgtg gtgaggtcgt gcagtgggat attattcagc cgtagaagga 12900 atgaaattot gatacatgot ataatgatga accttgaaaa catgttaatg gaaataagco 12960 aaacttaaaa ggacaaatat tgtataattc cacttatatg agttagttac ctagaatagg 13020 caaattatgt catagataca gaacattaga ggttaccagg gttgtgggaa gaggggtatt 13080 gtgggtacaa attttcggtt tggagtgatt ttgaaaaaat tctggaaatg ggtagtgaca 13140 gtagtcaaca tgatgaatgt acttaatgac actaaattgt acacttaaaa atggttaata 13200 ctgggctggc gcagtggctc atggctgtaa atcccagaac tttgggaggc caagacaggc 13260 ggatcatgag gtcaggagat tgagaccatt ctggctaaca tggtgaaacc ctgtctctac 13320 taaaaaataa aaacaaataa aaaaaaaatt agccgggcat ggtggcaggc acctgtagtc 13380 ccagctactc gggaggctga ggcaggagaa tggtgtgacc tgggagtcgg agcttgcagt 13440 gagetgagat egegeeactg cactecagee tgggeaacag agecagatte egteteaaaa 13500 aaaaaaaaa aaaggttgat acctgggtgc ggtggctcat gcctgtaatt tcagcacttt 13560 gggaggccaa ggcaggcaga tcagttgagg tcaagagtta aggaccagcc tggccaacgt 13620 ggcgaaaccc catctctatt aaaaatacaa aaattagtcg agtgtggtgg tgggtgcctg 13680 tagtcccagc tgctgggagg atgaggccta ggaattgctt gaacccagga ggcagaggtt 13740 gcagtgagtt gagattgcgc cactgcactc cagcctgggg gacagagcga gacttagtct 13800 caaaaaaaag gttaaaattg taagttttgt tatgcatatt ttaccataat ctttaaaaaa 13860 tagatatata ggagataaag tcaacagaat ttaataacca gttgtaaata gagactgagt 13920 gaggaggatg aattaaggaa gacattgagt acaacttttt ggtaggtgaa aaactcttaa 13980 aaaaatacgt gggcaaagat cctacttgat tcttataatt taaaaatctc ccagttagta 14040 aacaaggcta ggtggagatt tgcatgtgat gtgaggtgtg tgttctgttt tgtaatgtga 14100 ggactgtgag ccatctcctg gacttgaata tccattagat aattgaaaat acggatttga 14160 gaactcagga gacgtgcaat gcagtaacaa aactctgcac ctagttgatt tctgtctcct 14220 aatttaatgc ttttatggga caaactgtta ggcaggtggg caagatggac agccatattt 14280 ttgtgggttt ctggcctgtg ggccagcctc agtgctcact ctgaggtcat gtccaaactt 14340 agaacacatt caggectace acagteaagg etecetteet caactetagt cetetgeaca 14400 aatateegaa geetagaaat aataateate tgteettgtg tettgeatta tgaaageeta 14460 ggaaagggcc ttgggaatta agaagaatgg aaaaactggt ctaactgctg catgcttcag 14520 cttgcagggg aatcactgaa atggggacag gccataaaag gacaaccaga agagtggctt 14580 cagcaaaggc atcgtttttc agagcaagct agagaatcct gccagcgtcc tcaggcaggg 14640 cccctgggca cagaggttag gcaagggagt gtcccagcat gttgatgccc tgagcatcag 14700 aataatgcca tagaggagct tccaaagagt tcatttcagg ttttgtaagc cgaacatttc 14760 taggcaaata aaatttgatt ttgtgaataa agcttgtttc ttcaactcca gtgcagattc 14820 tcatagattg atagtggctt gtgatccaga taaagaaaac aatttttcaa agattcatat 14880 tetttgtaga tgtacggatt tagagaccat ctaatetaae teeetcatte tacagatagg 14940 aaaaatgagg cctaaagaag ttaagaaaat accatggaaa tgtcactgct gaactgccat 15000 acgtaggate egaaagaaat tgggtaaatg etactgtgag aaatacagta etaggteeaa 15060

```
agaatctaat acaaattaaa aatctaaatg ttatttotaa agcatoootg cacatggotg 15120
aacttacata gtttcatttt ctttcttttc tgttgaagaa gaggcaattg gctgggtgca 15180
gtggctcatg cetgtaatee tggcaetttg agaggeegag gegggtggat caeetgaggt 15240
caggagtttg agaccagcct ggccaacatg gtgaaacccc atctctacta aaaatacaaa 15300
aattagetgg etgtggtgge egetgeetgt aateceaget acteeagagg etgaggeagg 15360
agaattactt gaatctggga ggtggaggtt gcagtgagcc aagatcacgc cattgcactc 15420
tagcctggat gacaagaggg aaactccatc tcaaaaaaaa aaagaaaaaa agcaatcact 15480
aacctgtgtt gtttattaaa catgacagac tggcatgaag taattaccaa actgtaaaca 15540
aaaaagctac aatctgccag gcatggtggc tcatgcctgt aatcccccac cttgggaggc 15600
caggttgggg gatcacctga ggcctggagt tcaagactag cctggtcaac atggtgaaac 15660
ctegteteta etaaaaatae aaaaattage eeggegtggt ggeacateee tgtaateeca 15720
gttactcagg aggctgaggc aggagaatca cttgaacctg ggcagtgggg aggttgcagt 15780
gagccaagat egeacegttg tactecagte tgggccgaca gagtgagaet eggtetcaaa 15840
aaaaagaaaa aagaaaagct acaaccttaa totcaactto toataacato atotctactt 15900
ctgattagaa gagtggaagt ggggaggttt attacaaaaa gactgttata ccttacacac 15960
ttctccccat gaatagtgaa ggtgtgagtg aaaaagacag caattttatt ttttttttga 16020
aacaggttet tgcactgtea ecegggetgg agtgeactgt tgtgateact geteactgea 16080
gcctccacct cccaggetca agtgatecte ctaceteage etectgagta getgggacca 16140
cagttgtgca ctaccatgcc cagctatttt tttttaagag atggggtctc actatattgc 16200
ttaggctagt totcaaacto otggcotcaa goagtootoo gacottggco toccaaaggg 16260
ttgtgattac aggcataagc caccacaccc agccagcagt tttagaataa agggtgaagg 16320
tgctgttggg gaaatataat ttaaaaaaca aaatcttctc tcaacccaga aatcctctcc 16380
atgaaggcag tagagaaaga taagctttat tattgaataa aaattaaatg agaatgtgat 16440
gcacatcaca ggcactttgc taagagatca caaagacaga aggaaatttc accattttgt 16500
acagecaage aggtacagee cattacatgt atgttttega gataaatagt eetcaactaa 16560
gagaacttga cagcaccact ggtcacacag ttcattctaa ctttacctga taattgatgt 16620
gaccacttgt gttatctaag atatcaactt ttcgggggtg ggggagtgtg gaaacaggag 16680
ttacttttat agcttggtgc aaggtactca ttaagattag gctgttaccc tcccacagaa 16740
actggaagat aggtatgcta totggtaatg titacattto coagatoott gagaaagaca 16800
ttcctaggtc ataaagctga caaaaggctg attcagtttt taaatatata tatctgtata 16860
tgtatttca
```

<210> 65 <211> 15000 <212> ADN <213> Homo sapiens

<400> 65

gatetettga teccaggagg teaaggetge aatgagetaa gateaageea etgeatteea 60 gcctgagtga tagtgggaga ccttgtcttt aaaacacaca cacacacaca cacacacacg 120 agggcctttg accactcttg agtagaagac tcgagaagaa caaagtagaa ggccagagaa 180 aacacacaca cacacaaaa cctcatctgg aatgaaaaaa acataatgca tttggtttct 300 ggttccttag gctgttatgg aacaaccaaa gaacattatt ttggtttctg aggtcagaac 360 tattttatte eceteaagea cactatgett atggtttgag ggagaatgag aaataggaaa 420 ctaggaacag gctgaaatgg tctaatcttg accatctaat tctgcagtgt cttattctca 480 ttctaaaaga gaatggttat attcgctgtt ctagcataaa aagtaatgat aaaaataaaa 540 gatcccgtat taccagacaa taatccccta gactgtttta atgcttggtt gagtatttgc 600 ttatgatctc agactttaaa agatggtctc cccctatggt gaagcttgtt aattatgtag 660 gcatcattaa tgtctgttta cttatcaaaa ttttatcatt gttagttgta ttactacttg 720 acagtccaat ttatttaatt gaaaagattg gttaacattt tatagtcaaa gtaattgttt 780 cctgtgtttt ttcctgttta ggttattgga gtgatgagta aagaatacat accaaagggc 840 acacgttttg gacccctaat aggtgaaatc tacaccaatg acacagttcc taagaacgcc 900 aacaggaaat atttttggag ggtaagtaag ggaaatttct tcagacccat taaatgttag 960 gaaaaatgg agctaaaaga gctgggtggc tcacctttct catcctgtgc tgagaaatgc 1020 tggggctcac ccataagtat ccagcatccc catggacaca gggaattctg aacaaatgtg 1080 atgaaaccga tgaaatgtct ggcctgtagg tggttagtga tggagatacg ggctatatgt 1140

gaatottgat tittigcaatt cattagaget tigtaatgaa aggaaacagt tigtigetty 1200 ctttaaggat aggttcattt gcatttctcc gcaaggaagt agtaatgagt taccaagcct 1260 tagatttcac coetttttga titettgetg aettaaetti aattgaatgg aagagttati 1320 acaaatgaat tatottittg gttitttitt tittgagatg gagtotoact cigtoaccag 1380 getggagtge aatggeatga teteggetea etgeaacete egeeteeeag gtteaageaa 1440 ttgtcctgcc tcagcctccc gagtagctgg gactaaggtg cgcgccacca tgcccagtta 1500 attittgtat tittagtaga gacggggtte cactatgttg gecatgatgg tetegatete 1560 tggacetegt gateegeeca eettggeete ecaaagtget ggaattacag geaagageea 1620 ccgcgcccag ccaggaatga caaatgaatt accttataag taaatgccat taaggaagga 1680 tagctggaag atgggttgag gggaatggag gaccacagaa ctagtcctat ttaaatacat 1740 gtgcatggta aaatgattcc atttgacaat aggttaatta totcatagca taaggaaaat 1800 gcttaacagt catatgcaag atgataagct ttcctatagc atccaaccaa aagatctagc 1860 cagtacaatt teetttgeta tattagggtt agaaaggeee eeagaggtga accaattaga 1920 tggaatcett gaataaaaca etggattage agtgaacaga aaaaagtcag attgetttee 1980 ttcttcccat agatgtctca gggatattta gtttcctcag aagataaaga atttagtaag 2040 cgttttttttg tgcatactta catgaaatgt acattatttg aattctttaa aaagaaacag 2100 ctgcatgata acaaaaattg tgttatgctt gctttagctg gtatttttgc ctagaacgat 2160 tatatcgttc ggacaagaag ctattcctaa gaaacaatat ttttaatcca ggaagttttt 2220 catttttaga aatttatett aetattteee aageaaaaga gggtagttae agatteaeta 2280 agaatcatgt gctcacaatt tttatttaat aattattcct ccttaaaaata tattaatcac 2340 ctgacttaca atggtggaac catgagtgca tttttgcctt tattgtcaat aacgtcttct 2400 cagaagtgag ccacaaaggt gcatagttct tggagttaaa ggtctgaatt aagacaatcc 2460 agcataagtc tcattaatgt gtgattattt tgagaaaagg caagaagtac ctaagaatct 2520 ccccctcact gtccagttcc ctgtttcatt taaagattca ctgtaagtaa ctgaaaggct 2580 ttccttggga ggatttattt gaatcagtct ttcacatgca aaggatattg tagaacatct 2640 cgtttttgct ggcaggaata tgaacatctg ttgtgaggaa agaaaaagtt tcatgcaaat 2700 tacactgcca aagaagggat gttcaagttg agaaaccagt gacatttctt gtaactgtac 2760 tatgaatcag cgcattttaa tcttctagat aatatatgga agtgcaggaa ggtggtagga 2820 aacggtgttc attttacata tgcgttattt tattctgtgt gagtgacttc atggcaccga 2880 cattgctgtt tttaaatgag gatacagtaa attgcagtcc gaggaaggct aactggaatc 2940 aacatacccg tagctttaga aagcagtttc cgcaccagcg aagagtacaa gagcgatgga 3000 accccatgtt cctggaagtt tgcacatcag agtaaacaaa cttgaaaacc cctcttgata 3060 gcagaattca cocagoottg ttocatttto tottaacaaa acacacogca aaagototca 3120 caagetgett tgatgaagee acatgtattt ecceetteae aatttacagg aagttactet 3180 taaaagaaag tgattctggt gtttaccgcc tgtgttaaag ggacagagtt cctttttatt 3240 totgataacg titgagogaa atacagaaac tatotgtaga ctagcatagt oggtacgtga 3300 gtaaggaaaa gcaataacct gctgtccggt gagcacaaaa ttcctgctac gaacagtgcc 3360 ttactgctgc ttggagactg caagtcgcag atcacactag gtattgactg attgtataag 3420 gaaatttctt aaagtctaaa gtaaaggtgg tacctcctaa aaagagggga agagagaaaa 3480 ctttgtgtgg aaggataagg agtgtgtta tagtttcagt aagagtgtac gttttaatt: 3540 ttettettee tetgeetett tgeeaagtag cetgagtgea tetgttatee agaagtagta 3600 ttactctagg acaaacttca aattcttcat tctgcgttgc ctttaaggaa caacatactt 3660 tetteetgtt ettttteeaa aaacacaege etatggetet gtgtgtggtg ttttageeag 3720 gacatgttta tcaagaggaa aagtgactte teagtaatag aetgteaaat tegggetget 3840 geeegagtgt tegetttgtt atggeaggtg aagtteaeet ttgeeecace eagtgtttee 3900 acaaaaaggc aaggttccaa gtattcatat gaacaagtgt tactttagga cttggagggt 3960 tgggggtgga ggatgtttgc atagttgaag ccttgggcgg gggtgtagga aacggcgagt 4020 acagaggcca tagaaaaagc taagactcag tttgacgtcg tcagccggct tggtcttcta 4080 cccagtgact caaagcacta aaagtcagca taatcggaac tgaagtcagt agcatcgccc 4140 atttgccatt cactgcagta gcaaaagtag tactctgtgg tgggttaatc ggtttgaggc 4200 agotoottaa atgaacattt gtgtttoatt tttotgttat tttocogaac atgaaaagac 4260 gataaaactg aaatggaaaa ggtaactgac aaaagtgtgc cttacctgtt teegeectga 4320 tttctgctga ttcaagacta ttctggctaa actgattgga ttctttttct aactaggcag 4380 taggggatca gaaatcacac acggtaccgg ctgtgtttat tctgagaggt gctggggagc 4440 tttgggtctg acttcctttt acatgcctgt cttctctttt ggacagatct attccagagg 4500 ggagetteae caetteattg aeggetttaa tgaagagaaa ageaaetgga tgegetatgt 4560 gaatccagca cactctcccc gggagcaaaa cctggctgcg tgtcagaacg ggatgaacat 4620

56

ctactictae accattaage ceatecetge caaccaggaa ettetigigi ggiatigieg 4680 ggacttigca gaaaggotto actaccotta toooggagag cigacaatga tgaatotoag 4740 taagtggatt acagaacaaa aaaataaaaa atgccagtaa tgtcggttct gcccctttga 4800 actaataaca tgttgtttaa ttatacggot ttgtcatgtg ttggatgaag taggtggott 4860 aagctaggga ctaggaagag gaaaaacatt ttttgagtcc ctattaacta ttaggaaact 4920 tgatcattta aaagtatata tatatatgag gagctacctt gagttttgaa ttcaggatgt 4980 tacaggaaga aatatatgto caattotaat ttatocaaaa goagttggga gaattacagg 5040 gattggteca gacatgetge gtatgeaagg tatageeste atetgtggta etttggeagg 5100 qcttagactg catcaaaata tttatagatg tacatttgag tgtacagtta ggatctgatg 5160 tggaacattg taagatcatt gctagaaaaa ctttgtcata atttttcaat attattctaa 5220 gtgaataacc gtaaagattt tacatettag effectieet tacagtaaaa aaactafetg 5280 atotottgat cagtattata gtagocacci atcactttat citaacaaat totoaattoo 5340 traggritat gracititae trettratt tattaaaar tactarearg accretetet 5400 gcagagggct gcatcatttt ggtcattctc aagtgatctc tttgagcaat ttaagaattg 5460 ccataagatt ctaacctctg ctgtaactat ggttgtgtgt tcttggttag accactaaat 5520 cttattagca gttttaaaaa ttatteettt tggtttagaa gttaagacta aatgetgaag 5580 tttttgtaac ttttggtttt gatatcattt caaacttaag aaaacatttg aagaaaagga 5640 caaagaattt ccacttaccc tttacccagg tttaccagtt attgataagt atatccattt 5700 getttaccag aaggetaact tgttttagtt etcattttea cetttgagae atttggaata 5760 aatatcaatg ttaacataaa ttggaatttt gactttgatt ttaggaccaa tgaacaagcc 5820 aagtacttac octagtoata tataatocaa otgtatggtt attiggtatt cattocacao 5880 ttcattttac trgatctccc ttaagattgc aagattgtgt trgcagtttt tcrgaaaatc 5940 tggggctata aaagcatcag gacctccccc gtaggggagg tcgtgtttt ggggtcctta 6000 cacaacaggt taccettgag etteaggaaa agaactgget eteagtteee eagtteeage 6060 ttaatgggtc taattaggtc ctgaccaaaa aggtggcagt tcttttccct catgtctctt 6120 cagogotoco ogagactotg gagactotgt catatocota gggotgagoo toccaggaac 6180 catteggetg ttgtggeate tgtgtatgee atgeceagtg etgaggaeet agtaacaaae 6240 gacaaatgca cagcacagt ggcatttttg tggaactcgt attccagctg tgcgtctcag 6300 aagaagcgca cagctcctc ctggctttct taacatagtg agccacttcc acttaagggt 6360 ctccttacat tccttgagtt taatcattca tggattcaga ggaaagtctt ttgatttttg 6420 cttttcttta aacagttcat ttgaggtgac ctaccccagt gactttgcac caaccaccaa 6480 gaaacttttt tgcatgcttc ccgcaccctg tgccaatcaa gggaagggtt taaaggcctg 6540 gogtttttat tootcaaaga aaggttttgo acagtatttt aaggttcaag tgottotact 6600 ttgtgttcag aagcaactgt catatatact gtgaaatgac accttttatt tatccctttt 6660 tatttatgca gtatgtcccc ttttattttg gcagaatttt ttctaaatgg tggtttaaca 6720 ttttcaagca catttcattg tccaatattc atagtaaaga atgagagtta acaataacca 6780 gtcacattaa aacaagatto otgotgooag ttgtgaaaco ggttgtotta ggogtggoag 6840 ctgatgattg agactgtgat caggaaaatt tccactattt catcaggcct aataggtaga 6900 ttgtgtctcc aaatgaactg tgttgggttt ccatgcttaa agcacaatag aggtggtgca 6960 agaatotoca tgagggotta aatggcagtg atggttcagg cggtagagtt tggagaagaa 7020 gggatttgaa acaaaccaaa ggaaagaaaa gtaagtagcc agaaatcaca aaatggcatt 7080 tttctaaaaa caaaggaaaa ggaataaaag aactaataag tttgaaaccc ctacccctcc 7140 caaatttggc aggggggag gtatttttt tctatctatc taactaaccc atctagaaaa 7200 cagttgacca aattatagac ttctaaatgt taatctgctt tctcagtttc agttgaaaag 7260 agactttgtt ttgcctactg cagaacttct aggttctttc ttatagtctt ggggttctta 7320 ttatagatcg aaaatgtgag tcggcataat taagccattc ggagtcttca gaagcagttc 7380 actottgaaa tgactoogto ogootacago catttaagat ttoagaacaa aaacagatot 7440 tgattttctt tttcatgtta actcaagctg ttgctgagtg ggagagtcag aaatgacacc 7500 agetecactg attactcage tgetgaagga tgatttttta aaatgeacet ttactgtata 7560 tggacttcct aatttccacc tgtagagcat cttagggagg ctaacatgtc actctggatg 7620 ttcttttaga ataagatgca aatctatttt tctgaaggca ttagagatag caaacattta 7680 ttgtgagttt actatatact aggcactgtg ctaagtgttt tgcatagaaa gtttaaaatt 7740 ctggcttttt tgttggccca atcataagtt tcatatcagt tcaacattca aattatatta 7800 aggtacttaa gaagaatccc tggctaaatg tgaggggcag tgccacagat ggactgaaac 7860 tttatgctta ttgcacattt atgctattat tatttgttga attatagaac caagggagtg 7920 tggaagccac tggaaaaaat atgagactta gatacataat ttgagtaaaa atggctcaaa 7980 gtcatgaggg taaagttttt tgtatttcca ttttattcga gcggcatcgt ttttaaaaaat 8040 cattatgaat ttgaccctat atagatgttt ccaaataatt ctttttcacc ttcataaaat 8100

PCT/FR99/01513

57

WO 99/67395

teetteetgt ggetgtgaga tgeettgeet ateagtttte aagettagtt gtettietea 8160 tootttacca tittagotti aaaaaacaaa agigacaati agaacticci gootgoigg 8220 cotcactgaa agaccgatat tggcotgata aggagatatt tattttgttt tagtggottt 8280 agaaatooot otoootoago aagotttooa toacggoooc coogtoagoa tottoootga 8340 tagogttett etetgtgttt attetgggge tteaggeteg eseaggagga aetgataacs 8400 getggeagga gataacatte tetaagggge teteaaattg gaategaate eeteaageea 8460 gtcagcctag agaatacatt taaagggttc agttctggag tttcacagag ttcatttcta 8520 gacctatcag atagcaagtg tggagttctt tctcaactaa attcaagcag agacattttt 8580 tagacgatga aggatatttg cacaaaggct tcagcatgat cccccaaacc tgctgcctct 8640 gaaggcatct ccacacattg acagccaatg ccttcagtgc gttcctaggg caggtgtcct 8700 ggcttgagtg actgtcctcc aataatcaga gctcaaacta aacatcgtat gttttacttt 8760 tggtttccag gcaaggctga gcagggaatt ttcagttttc cctgcccaga tgggtgtttt 8820 ttcctgaagg catcatttat tgtgtagcga ggagacaggg ctggctgtgg cagggatagt 8880 ctagaactgt cctcattgct gctgttccta aatagtatct ttaccaagta ataacgtgcc 8940 ttgaactggc tcaggaagta cctattgtgg tttggcagag gtgactgtca cgccttgtga 9060 ctccaggggc cagcactgct gggatcctgg ctagaccaga cagagccttg gtgaagtgct 9120 taggetgtet geacategeg aggaaggtgg tatteaette getaagetee ttggeatagg 9180 cagtttgaac agggetttat caaattegta tteaacaaga gtagaagega aaattgatga 9240 ctgtgtatta cttgaaatga gtcttaatct ttcacattta gttctcaggg tatgctgatt 9300 teetttaggt aaaccatgaa catcagaaag aettttatta aeetatgaca gggteeccae 9360 cocagtattt ttocactoca ttaaaatgga agtttttttt tttttttttt ttttttgagac 9420 agagttttgc tettgttgcc cagtetggag tgcaatggca caatetegge teaccacaac 9480 ctccacctcc cagattcaag cgattcttct gcctcagcct cccaagtagc tgggattaca 9540 ggtgtgcgcc accacgccca gctaattttg tatttttagt agagatgggg tttctccatg 9600 ttggtcaggc tggtctcgaa cttccgacct caggtgatcc gcccacctcg gcctcccaaa 9660 gtgctgggat tacaggcaag agccactgca tccagcttag gctatcttac tccagcctaa 9720 acagcaattt totatoataa ggtotgtact aatgaaaaca gaatcaccca aggotgotgt 9780 ttgttctgtc tgtgctgcca ttgtccgcat tttgctgagg aggaaacgga actgcacttt 9840 tgagtgagtg geccagagee ttetagaatg agagtgegtt ggaageeaga tatgtggega 9900 ttgtgtcgcc agctgttact caggttttct caagaaggag gagcaacttt ggcagttttg 9960 cttcagttct ctctagccct ctgtgtaatc gccccttttt ctttatttca gcacaaacac 10020 agagcagtot aaagcaaccg agcactgaga aaaatgaact ctgcccaaag aatgtcccaa 10080 agagagagta cagcgtgaaa gaaatootaa aattggacto caaccootoo aaaggaaagg 10140 acctctaccg ttctaacatt tcacccctca catcagaaaa ggacctcgat gactttagaa 10200 gacgtgggag ccccgaaatg cccttctacc ctcgggtcgt ttaccccatc cgggcccctc 10260 tgccagaaga etttttgaaa getteeetgg eetaegggat egagagaeee aegtaeatea 10320 ctogetocco cattocateo tecaceacto caageceeto tgcaagaage ageceegace 10380 aaagootoaa gagotocago ootoacagoa goootgggaa tacggtgtoo ootgtgggoo 10440 coggetetea agageacegg gaetectaeg ettaettgaa egegteetae ggeaceggaag 10500 gtttgggete etaecetgge taegeacece tgeeceacet ecegecaget tteateceet 10560 cgtacaacgc tcactacccc aagttcctct tgccccccta cggcatgaat tgtaatggcc 10620 tgagcgctgt gagcagcatg aatggcatca acaactttgg cctcttcccg aggctgtgcc 10680 ctgtctacag caatctcctc ggtggggca gcctgcccca ccccatgctc aaccccactt 10740 ctctcccgag ctcgctgccc tcagatggag cccggaggtt gctccagccg gagcatccca 10800 gggaggtgct tgtcccggcg ccccacagtg ccttctcctt taccggggcc gccgccagca 10860 tgaaggacaa ggcctgtagc cccacaagcg ggtctcccac ggcgggaaca gccgccacgg 10920 cagaacatgt ggtgcagccc aaagctacct cagcagcgat ggcagccccc agcagcgacg 10980 aagccatgaa totcattaaa aacaaaagaa acatgaccgg ctacaagacc ottooctaco 11040 cgctgaagaa gcagaacggc aagatcaagt acgaatgcaa cgtttgcgcc aagactttcg 11100 gccagctctc caatctgaag gtaggccttg agagagagca gtccaagggg ctgtgagtgc 11160 atgcttgtgt ttgtatttag cttgctttcc atggggtatc gattgcattt gcagtagtat 11220 gageceegg tiggggatag tigggtatgga tieegeetgg ettitgeeae tietagetet 11280 ttgactttgg acaagtgact tcccttctcc tgattttctt ctgaataata aaaaaattag 11340 gggtttggac tagaagatta ggtgaaactc cctgctagcc tgtgattttt gtgcttttaa 11400 gaaaaacacc attctgaaaa catgaagatt tottottttt aagactgtot tgatgotttt 11460 cttaagatat ttgcatcaac acttgagtct tggagcagaa atgttaggtc tcagagccag 11520 cttgagagca gagctaacac atgtggcttc ttcccaggtc cacctgagag tgcacagtgg 11580

58

agaacggcot ttcaaatgto agacttgcaa caagggcttt actcagetcg cocacctgca 11640 gaaacactac ctggtacaca cgggagaaaa gccacatgaa tgccaggtgc gcagtaitti 11700 otgggtagac ottotgacot tigitagaaaa igtotgtgag toaccotocc atgtoctata 11760 tagocogtag ttaaagocaa caccagatto tgogttgtoo catootggac tgatggcabt 11320 atggteette ceagtaettt gtatetgetg atgaettgag atggeaeage eagetteeap 11880 tgggtgggaa aatggtaggg gaaataaaca gcccctcgtg tgctgtgtgc ccacatcccc 11940 cogtitigett aataccacae tggaggtgee acaaggagge tieteacete etaggitget 12000 gggcgttggc cggtaagcot gececteeeg ttggcaacte ttaatettet ggeetteetg 12060 totocottoc otgotgtoto totococtac actgraggto tgocacaaga gattragoag 12120 caccagcaat ctcaagaccc acctgcgact ccattctgga gagaaaccat accaatgcaa 12180 ggtgtgccct gccaagttca cccagtttgt gcacctgaaa ctgcacaagc gtctgcacac 12240 cogggagogg coccacaagt gotoccagtg coacaagaac tacatocato totgtagoot 12300 caaggttcac ctgaaaggga actgcgctgc ggccccggcg cctgggctgc ccttggaaga 12360 totgaccoga atcaatgaag aaatcgagaa gtttgacatc agtgacaatg otgaccggot 12420 cgaggacgtg gaggatgaca tcagtgtgat ctctgtagtg gagaaggaaa ttctggccgt 12480 ggtcagaaaa gagaaagaag aaactggcct gaaagtgtct ttgcaaagaa acatggggaa 12540 tggactostc tecteagggt geageettta tgagteatea gatetacece teatgaagtt 12600 gcctcccagc aacccactac ctctggtacc tgtaaaggtc aaacaagaaa cagttgaacc 12660 aatggateet taagatttte agaaaacaet tattttgttt ettaagttat gaettggtga 12720 gtcagggtgc ctgtaggaag tggcttgtac ataatcccag ctctgcaaag ctctctcgac 12780 agcaaatggt ttcccctcac ctctggaatt aaagaaggaa ctccaaagtt actgaaatct 12840 cagggcatga acaaggcaaa ggccatatat atatatata atatatctgt atacatatta 12900 tatatactta tttacacctg tgtctatata tttgcccctg tgtattttga atatttgtgt 12960 ggacatgttt gcatagcctt cccattacta agactattac ctagtcataa ttattttttc 13020 aatgataatc cttcataatt tattatacaa tttatcattc agaaagcaat aattaaaaaa 13080 gtttacaatg actggaaaga ttccttgtaa tttgagtata aatgtatttt tgtcttgtgg 13140 ccattetttg tagataattt etgeacatet gtataagtae etaagattta gttaaacaaa 13200 tatatgactt cagtcaacct ctctctctaa taatggtttg aaaatgaggt ttgggtaatt 13260 gccaatgttg gacagttgat gtgttcattc ctgggatcct atcatttgaa cagcattgta 13320 cataacttgg gggtatgtgt gcaggattac ccaagaataa cttaagtaga agaaacaaga 13380 aagggaatct tgtatatttt tgttgatagt tcatgttttt cccccagcca caattttacc 13440 ggaagggtga caggaaggct ttaccaacct gtctctccct ccaaaagagc agaatcctcc 13500 cacegeeetg eceteeecae egagteetgt ggeeatteag ageggeeaea tgaettttge 13560 atccattgta ttatcagaaa atgtgaagaa gaaaaaaatg ccatgtttta aaaccactgc 13620 gaaaatttcc ccaaagcata ggtggctttg tgtgtgtgcg atttgggggc ttgagtctgg 13680 tgcacaaaca tggtgctcta ccaggaagga ttcgaggtag ataggctcag gccacacttt 13800 aaaaacaaac acacaaacaa caaaaaacgg gtattctagt catcttgggg taaaaagcggg 13860 taatgaacat tootatoooc aacacatcaa ttgtattttt totgtaaaac toagatttto 13920 ctcagtattt gtgtttttac attttatggt taatttaatg gaagatgaaa gggcattgca 13980 aagttgttca acaacagtta cctcattgag tgtgtccagt agtgcaggaa atgatgtctt 14040 atctaatgat ttgcttctct agaggagaaa ccgagtaaat gtgctccagc aagatagact 14100 ttgtgttatt ctatcttta ttctgctaag cccaaagatt acatgttggt gttcaaagtg 14160 tagcaaaaaa tgatgtatat ttataaatct atttatacca ctatatcata tgtatatata 14220 tttataacca cttaaattgt gagccaagcc atgtaaaaga tctacttttt ctaagggcaa 14280 aaaaaaaaa aaaaaaaaa gaacactcct ttctgagact ttgcttaata cttggtgacc 14340 tcacaatcac gtcggtatga ttgggcaccc ttgcctactg taagagaccc taaaaccttg 14400 gtgcagtggt ggggaccaca aaacaaccag ggaggaagag atacatcatt ttttagtatt 14460 aaggaccatc taagacagct ctatttttt tttgccactt tatgattatg tggtcacacc 14520 caagtcacag aaataaaaaa ctgactttac cgctgcaatt tttctgtttt cctccttact 14580 aaatactgat acattactcc aatctatttt ataattatat ttgacatttt gttcacatca 14640 actaatgttc acctgtagaa gagaacaaat ttcgaataat ccagggaaac ccaagagcct 14700 tactggtctt ctgtaacttc caagactgac agctttttat gtatcagtgt ttgataaaca 14760 cagtocttaa ctgaaggtaa accaaagcat cacgttgaca ttagaccaaa tacttttgat 14820 toccaactac togittightic tittitictoot tittigtigottit cocatagitga gaattittat 14880 aaagacttot tgottototo accatocato ottototttt otgoototta catgigaatg 14940 ttgagcccac aatcaacagt ggttttattt tttcctctac tcaaagttaa aactgaccaa 15000

59

<210> 66

```
<211> 46340
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 66
tattttactt cagtaacaga aaatgaaaga aatgttttaa tgttgctgat tgtattacct 60
traggatraa tagragaagg araaacttot ttgaggagat stoctagtgt gtgraactgt 120
ccatctgcag ccacaggacg aaacagcttc tgaatgaaag gtctttcagt cgttgtctat 180
ttgaaaaagg aaaaaatgat tcaagcaatt aagtetttgt tgetgeeaat tacaaattta 240
tatatcataa actitatgit ggcattaggi gccittigat acggigtiag cataattaca 300
caacatcaca gatgtggtat cactgtgaaa aatgtttaac atgataaatt caggtaaatc 360
taattotgag gaaacagaca aatocaaagt tgggtgggac attotaaaga taattggotg 420
ggaccettea aaaacttaaa gacattaaaa agcaaacaac acaaaaagat atcaacaaaa 480
gcattttttc tcagtatctc ttaaagagac taacaaagca aatacaaaac ataaaccatg 540
gotgaatact aaattgaaga aggacatttt ttagaaatcc aactatgaaa cacagttttg 600
ggataaatgg ggaaatacag aatggacaac tgataatatt attgagttaa tgtcaaattt 660
cttaggtaca ataaggacaa toottatttt taagaaatto attgttcaag tgtttaggaa 720
agaagtgcca tgatatccaa aacttaatct tctttctctt tttttggaga cagagtctcg 780
ctotgocaco coggotggag tgcagtggog cgatotoago toactgcaac ototactito 840
caggiticaag tgatteteat ggeteageet eccaagitage tgggaetaea ggagtgegee 900
accatgicca gctaactitt tgtattitta ctagagatgg ggtttcacca tgttgcccag 960
getggtetea aacteetgag eteaggeaat etgeeggett eggeeteeca gagtgttagg 1020
gttacaggcg tgagccaacc gctcctggcc ccaaaactta accatctaat ggttgagaga 1080
gagacagaga gagagagaaa gagagagaca gagaatgtgt gtgtgtgtga agacaaagca 1140
aaaataaaaa aatattaact aatggtgatt ctaggtagag ggtgtatgat tttagtagtt 1200
tcattatttc aacttttcga taggtttcac aatttccaaa acagcagatc cagccatttc 1260
atotgacaaa aactgttago agcactacat ogtaatttat tgotaataat otoattgttt 1320
tactottaaa attgtttoat ttactaaatt toottagtga tgatggaggo tttatcatga 1380
cagagtacag aggetetgaa atgagecagt gtetatgaag ageaceactg tttgcaagat 1440
ctatgatett gtacccagtt teetttatet gttaatttgg gacatteeat atetettgag 1500
tttgttgtgg aaataaatga gcaactttgc caaccacaga gtaaataaat aaatgttaaa 1560
gagaataaaa gcatttttac ctcctctcc cctcttaacg gttatttcac tttaagatgg 1620
taaattttaa gotttotgag atgaaaaato attaaaactt aacaagaaca gagaaatgoo 1680
atacatacat attittigtt tgcttgtttc ctgagacaag gtttcactct gtcacccagg 1740
ttgaattgca gtggtgcaac coccaagttg caatcotcca cotaagcotc cagagtaget 1800
gggactacag gtgtgagcca ccatgctcag ctaatttttt tacttttttg tagaaggggg 1860
totoactatg ttgcccaggo tgcctcatat tttataagaa tatgacttca aacacttagg 1920
cattagegae aaggttttgt ttttgtettt taatgaeaga ggtataeete aacatatttg 1980
acacaactgt tagagatttg gtttaaaaag aaatagacat ggatgaagct ggaaactatc 2040
attotoagoa aactaacaca ggaacagaaa accaaacaco toatgttoto actoacaact 2100
gggagctgaa caacgagaac acatggacac aggcagggga acatcacaca ccaaggcctg 2160
tcggggagta gggggctagg ggagggatag cattaggaga aatacctaac gtagatgagg 2220
ggctgatggg tgcagcaaac caccatggca catgcatatc tatgtaacaa acctgcacat 2280
totgcacatg tattocagaa ottaaagtat aatacaaaat gaaaaaataa ataaaaataa 2340
gtagaaaaa taaacatgta agcatgtgag ctgcctttcc taattctatg tttatgtatt 2400
cactgaatac atagtatttt aaaatagtaa tccaataata tatttgagtg tttgtgacaa 2460
gtatgaaaat tgtaattttt aaaaaatctt gataatatgc attgaatatg atttaattca 2520
cttcactatt tgaactcttt agggattatt tttaaaaata tgattgatat cctttgatat 2580
gttttggctc tgtgtttcca tccaaatctc atctcaaatt gtaatcccca cccgtctagg 2640
gagggactgt aatccccatg tgtcgaggga gggaggtgat tgggtcatag gggtggtttt 2700
cctcatgttg ttctcgtgat actgagtgaa ttctcatgag atctgatggt tttaaaagtg 2760
gcagtttttc ctgcactctc atctctctt cctgctggct tgtgaaggtg cctgcttccc 2820
tttctgccat gattttaagt ttcctgaggc ccccacaagc catacggaac tgtgagtcaa 2880
ttaaaccttt tgcctttata aattatccag tctcagatat ttctttaaag cagagtgaaa 2940
acagactaat acattettea atttaaaaag ceataettte teataeaagt tgaaaceaag 3000
aacaatatca tgcataatca agtgattaac tgtgtaaaga taataaggtt gaggagttca 3060
```

PCT/FR99/01513

gagaagaaaa gaaatgaata gggaactgta gtgataattt aaaatagcca tccctcactc 3120 agggtttttg atcttcaggc catgaagaag cttttaatgc tttttagcaa aggaagtaat 3180 gttggtgaaa ggotttttct gacgactaat ggaaagcagt gctatgtat; gtgacttggt 3240 tatgaaccaa aaccagaatg actggtgaga ggctgactga atacagcaag cttatgtgaa 3300 gacaactgga gctggtgcag tggaaaagga agacagcagg actgtaccca caactcaaag 3360 aaaaaagtca gaaggtacct cccgcagtcc aacctgaaaa caacaaagtc aaaggaatct 3420 tttcaagaat ttggagetet cattcatate etaattagtg tatgaaatgt gaggtggett 3480 tyctataatg aaattacctg gaatatttct aacacaaaga aataataaat gcttgaggtg 3540 graatatoo toattigato attacacatt goatgottat agcaaaagat tacatgtaco 3600 ccataaataa ttgcaactat tatgtatcca taataattaa aactaaaaga ttaaaaatta 3660 cctgaaaaaa aatgctaaac aggaaaggcc aactagtctt ggttacatat taaaaaacag 3720 aaattottot otaacotoac tattggagaa atatootgtt atttttatat atotttttt 3780 toaccottto coaaatotga goaagtatta taaaggtata accttoaaca atottttatg 3840 atgaggtatt tgcttactgg ggacaaagcc ccagtgctat tacatagtgt agctaaacgc 3900 tgtagaatgg taaaaacaag aaaatgctca gcaaagtgtt gtttctcatt taatgaaaat 3960 tttaatattt attatacagt acctttaaaa acgtaatatt cttattctta aaaatttagt 4080 gtgctagcaa atagcaatta agtacctaag tcaatcagga cgacaaaaaa atactcaatt 4140 tggggagtta gttacttcta tcatctgaat gcgtccctcc aaaattcatg ctgaaaccta 4200 ttootoatoa tggcagtatt aagaggtgaa gootttgaga ggtaattagg toatgagggo 4260 agagteetea agaatgggat caatgetett ataaaagagg eeccagggag ettgtaagge 4320 ttttgcccct tctgccatgt tgggggggtg ggggtggggg cgcagcaacc agtgctaact 4380 ctgaagcaga gagcagccct caccagaaac cgaatctgtt gaagccttga tototgactt 4440 cocagostos agaastgtga gaaataattt totgttgttt ataaattaos cagtetaggs 4500 tgggcgtggt ggatcacctg aggtcaggag ttcaagacca gcctggccaa tatggtgaaa 4560 ccccatctct actaaaaata cagaaaatta gctgggcata gttgtgggcg cctgtaatcc 4620 cagctactca ggaggctgag gcaggagaat cacttgaacc cagaaggcag aggttgcagt 4680 gaatcaagat catgccattg aactccagcc tgggcaacaa gagggaaact gtctcaaaaa 4740 aaaaaaaaa aagtacacac totaacatat titggtatag cagcccaaat ggaatggact 4800 aagacaatta coottaaaat aaaagotooc atagagagat catgoattoa agtacagagg 4860 ttottaaggg caatgggaat ggaggacata ttootgcaaa ottitoaaca gototoatta 4920 gcccgatgtt agagctctgc aaagaagact aaattatact gagaaatatt tttaaatctc 4980 cacaaatagg aatgctgtaa acgttgattt agtatatata aaattagaca agactaacaa 5040 tatocaatgo aatotaaato ttaggttgao agacaagaaa gocaotgoaa acaggaatat 5100 accacaatac ctgatcttgc cacatatttg taaatatgca aagtatttca ataacttcca 5160 agaaacagta ttactctcat gagaaataac atgatgtaag tcacctttga aactgtcctt 5220 tggtaatggc tggctgctcc catctctcct ctactcatgt gccttcacca atacagcaat 5340 cattttttct tatatgggaa atttacagtg ttgatatagc tcagagatat attgaagaaa 5400 agcagaaaaa cgaaacttat aaacatttta ggaaacctta tgtattttct taaatagttc 5460 aagtgtaaaa cttagaattc ttataaataa tgtgtgttac agctatattg taaatggtgg 5520 ctcatgcctg taatcccagc acttcaggag accgaggtgg gaggagagct tgagcccatg 5580 agtttgagac tcacccgggc aacacagaga gacctcatct cttaaaaaaa aaagaaagaa 5640 agaaagaaat gaaatgcaaa gaaaaagtct ctatttcaaa tgtagccagt agagccaata 5700 ggttaaccaa tattaacatt aacgttgata aaacaagaaa tgatgattta ctataagctg 5760 aaaatcagac aatgtatgga ctttaagagt aacaggcacg atcatcacaa acttaaatca 5820 ggtttgagtc ctatgagtta tatacagtta catgatgcaa caaaagatgc cagccagttg 5880 ttaaagagta ttagattegg etgggggtgg tggeteatge etgtaattee ageaetttgg 5940 gaggeegagg agggaggate acgaggtegg gagteegaga ceageetgge caatatagtg 6000 aaacctgatc tctactaaaa atacaaaaac tagtcaggca tggtggcacg tgcctgtaat 6060 cccagctact cgggaggctg aggcaggaga attgcttgaa cccagggggc ggaggttgca 6120 gtgagccgaa atcgcgccac tgcactctag cctgggcaac agagcaagac tctgtctcaa 6180 aaaagagtat tagattcaag tootgtttot gtoatttatt atggaaccat ggacacaact 6240 acctatettt eetgaacete agttttttea aetgeaaaac aggaatatat acatatgtgt 6300 atatatacat ctgtgtaaac acatatgtgt atatatacat ctgtgtaaac acatatgtat 6360 atgtataaat ggagataata cotacattat agtttotgag ataataaaat gcacaacaca 6420 attotgacac ataacaattt gtaacttaaa acataccatc accagggcca ctagttttag 6480 aacactgtaa tgcatagtct aatttaatac tatgcaaact gtgttcactc aaggttttat 6540

ttoottttaa tttoattoat ttaotottoa gttgtttgta agotaaaaag tooagaatsa 6600 tgaaattcag aagtttacgt tttaatgttt tictatatgg caaggaaaaa aaaaagggca 6660 aagtoatttt aacactactt toaaaatoag ootagaastt aacastaaag goatgassis 6 taaaagggaa tactaataaa tagacttaat taaaattaaa caacaacaac aacagctaa; 6°30 cttttgttct gcaaaagatc ctgtgaagag aatgaaaaca taagccgcag gctgggagaa 6340 aatatttgca aaccatattt ccgagaaagg tottgtgtct ataatatata agaactccca 6900 aaattcaaca gtttttaaaa aaagcaaata atccaattag aaaatgggca aaagacatga 6960 acagacattt taccaaagag aatatatagg tggcaaataa gcatatgaaa acatatctca 7020 cacatcatta gocattaaag aaatgcaaat taaaaccaca atgtgatatc attacacacc 7080 taccaaaata tecaaaataa aaattagtgg taacaccaaa tgetggtgeg catgtggaaa 7140 aatagtoott cacacactga tggtacaaat gcaaaacagt acagtooctc aggaaaggag 7200 tatggcagtt tottacaaaa ctaaacatgc acttaccata tgaccaagta attatactot 7260 tgaatattoo cagaagtaaa aatgtottot ocaaaaaact tatacatgaa egttoatago 7320 tgttttattc gtgagagtca aaaacagaaa gcaatcccag ggctacccat taaaacaggt 7380 gaatgottat aaactgactg taataggtot gtoccacgga atactactca gcaataaaaa 7440 ggaacaaact actggtatat gcaacaactt ggatagatct caagggagtt atgttatgtg 7500 aaaaaagtca atctcaaaag grtacacact gcatgactcc actgatataa cattagtgaa 7560 atgacaaaaa ttttagaaat ggaaaacaaa ttagtagttg tcagaggtta gggaagaaat 7620 gcagtaaggt aggtggctgt ggctataaaa gggtagccta agagatcctt ctgttgaaac 7680 gggtatattt tgaatatagg gtgaatttac atatgtgata aagattgcat agaactaaat 7740 acacacaca agtatatgta aaactaagga aatctgagta aggtttgtgg attatattaa 7800 tacaatttcc tggttgtgat actgtactgt aattatgcaa gatgttagaa ttgggggaaa 7960 ctagatgaag ggtatgtaga tetttetgta ttatttetta caattgeatg tgaatetgta 7920 attatotoaa aataaaaatt tttttoaaaa tttoaaaaca actagtotag agotttgtta 7980 atcaaagttt tototgagga cotgtagoat titggttato acctggatot tattaaaatg 8040 tagattotoa ggotgoatat tggaattoot gaattggaat cogcatttta acaagattto 8100 caagtgattc atgtttaaag tttgagaagc actagtctac aacaatgact tttaaccttt 8160 caacctactc taacacactt gaaggccata acaaaattca catcaataac agttgctcgg 8220 ttggacagtg actctcaaca caaatgagtg aggaaaggtg gggactcaag actcaggtag 8280 caggaaaagc cccttaggtg atcctgatga aatgttttct ccatcctggc tgaaaaaccc 8340 agaacagtca attaaggctc aaaacaaaag taatgtttat aatactggag atctttaaaa 8400 ggcagataat atatactata acagagcaaa ggtaattatt acaatgtata aatcttataa 8460 qaaccaaaat cagaattaaa atcactaagc acataatgaa aatcctttaa aaagtataaa 8520 aatgaatgta gtctaagtaa atactaataa tggcagttat agtgagaaaa gctctagagt 8580 cttttactct tcatacttcc tagtcacaaa catctatttc caaaactgac ccttcgtatt 8640 tcaaataatt tatggcctgg tacagtaata agagcatgat atttaaagcc agtcagaaga 8700 cacatattot agetetggat ggeacttgat gacgatggat teagettatg gttecaatee 8760 cagetetgte aattagtace tatatgacee tagteaaata ettaaacett ettgtgttac 8820 ttgtgtgtca attgtatcat ctataaaatg aggatattaa cagtatatac ctcatagatt 8880 ttitiqiqaa ggttatacaa ttaattcata taaagtattt agaacaatgt ctagcacagt 8940 gaattotcaa tgagtgttat aattgttott tttaaatgtg acttgactot caacagaact 9000 ctactgaatt ctaatatgta ttctgtattg agctgtcaaa aaaaataagg attataataa 9060 catatactat tottgtagto aaccotgtta ctatgttatt actagtgtca gttttgttgt 9120 tttggtcata catattgttt tacatacatt aagaattatt agaaatgttg gtttattaaa 9180 aatgaccatt tatggctaga agggtatata tetggctcac tgactgtgga gtcaatgtcc 9240 ataaagagga ggaagaatgc catcagagta aaaggagatt ctattcactg aaacaaagtg 9300 ataaaaagct atgaaagaga aaaacataaa ataaccaaag gggtgaaact taacagatgc 9360 ccagtagatg cacaatgcac tgggttgtaa aacttaaaat ggccttaatt aaaagccaag 9420 cacggatgga ggtgctgggg gagtctccta cggacacagc aggcagaatg taacaatgac 9480 aaggggctca agtttattta aaaagagatt ggacaggccg ggcgtggtgg ctcacgcctg 9540 taatcccagc actttgggag gctgaggcgg gtggatcatg aggtcgggag ttcgaggcca 9600 gcctggccaa catggcgaaa cctcatctct actaaaaata aaaaaaatta gccgggagtg 9660 gtggcgtgca tetgtagtee cagetactea ggaggetgag geaggagaat caettgaace 9720 tgggaggcaa aggttgcagt gagctgagat catgtcactg cactccagcc tgggcaacag 9780 agtgagactg ctcaggatct cccaaagacc caaatccctg taaactgaat gcataatatc 9840 atttgctcca gtgaggctta gatggacatt ctagtcttct tggttgagct gaagaaacaa 9900 atattatatt gataatttat gtatgttgta tttttcaagg tatagcaaca agtttttatt 9960 catcagctac titgtgtgtg tgctttgttt ttaagtcttt tgaaacagga tggtgattta 10020

62

stacatitat aagtaaaatt tattigaitt asaagggitig ottaagtgia toacaggait 10080 toacttgtta tatttgcagg tgcttaaaaa atcagctata ctaaactata actggaatta 10140 gcaaagttca tttattgatt aatcaagaat ataattagat ttgcctaact atataagtag 10200 tactatgtgt tatttaagaa ttaaatctag aaaagggatg gactctggaa atatcaagaa 10260 gtgaaaaaga ctgctctcat ttttgtacaa caattactaa atttctaagt agcattaatt 10320 gaactgaaaa ggcattttag aaaaactaga ttttacaatt tataactcta ataaaacaca 10380 actaactatg agtgtgcttg ttcatgccca aaagctacct tccaaaaatta aaaaccctat 10440 tggatggctg ggtgcagagg ctcatgcctg taattccagc actttgggag gccaaggcgg 10500 geggateace tgaggteagg agttegagat cageetggee aatatggtga accegtetet 10560 aacaaaaata caaaaattag cogggogotg tggogggtgo ttgtaatoos agotactogg 10620 gaggetgagg caggagaate acttgateet gtgaggegga ggttgeagtg agetgacaee 10680 gtcccactgc actccagcct gggcgagagc ccagagcgag actccgtata ttaaacaaaa 10740 caaaacaaaa ctcaaaaaac cctattggca attactaggg ccatcaaatc agtatattt 10800 cacttgacac acaattttga gataatgaac cgaacttact atttttgaaa atattacata 10860 ataaatatta gtgaagette attgetgaaa tggtgacaaa gatgaatage aataaaactt 10920 ttottataga totttagoaa aaacaaaaaa accccaagca tactatggta cattacttta 10980 gagaatcaag tagctgctag ttgagtaata gtggtaatag gcactacaat gatataaaca 11040 aattacaaca aagaatattg tttttatttc ctgtccatgt tttaaaaaag ctttggtttt 11100 acctatgttt aacaaaagca taggtacaac aacgactact actactaaca tataagtagc 11160 ctggatagaa ttatcttaat agtagtaccc aagtgcagga tctctaagta atgatcagaa 11220 ggcaggaata aattttatca gaaatcttca ttcattacat atttactatg catttaccag 11280 ggtatcacta tgctaatgga tacaaagata aataacatgc aaacaactgt aatacagtgt 11340 tatgtgataa cagaaatatg tacaaagcac tatgaaaaaa attacaaagc ttgagcacaa 11400 attttaactc tggacttact ggcatttaga gcaaaaccaa aacaatccta actggttaat 11460 ttcattttct aagagttgga agctatatca gtaggtacaa agtaaaatat gctaattgtg 11520 gtagaaagta aaatattaca acagtagaga atttcaaaaag aagataaaaa taatggaggg 11580 aatatagaag gtcttcaagc ttccagcttg aaatacatat tttttttaa atagagaaag 11640 agataaagtc atttgagtat tcagagggca gactgaatat aatggtactt ctgagaaatc 11700 agtggataag gagagaaaag tggactaaag gccatagcat atagagcttg gaatgtcaaa 11760 tgtagtggaa ataacaaagg tttggttgga atcccaactc ccaacaacgt actgtgtatc 11820 tagagcaaat tacatcaacc tttgggagta ctgtttctga atctgaaaaa tgaggaaaac 11880 ttatctttga acaattgatg tgataattaa atgagatata tgaaatatct aatgtaacaa 11940 gtgcttaaca atgactagtt cttttcattc ctctcttgaa ccattgtgaa acgtagaacc 12000 aagaaaggta acagtattta gttgttacag aacccattaa gagagaataa aaaataactg 12060 gtattctaac ttcagtttcc tttgaagtct tgttaatgag aataaatatt atgtggcaca 12120 aagaaaaaga aaacaggggt ttacacagga tatgctgcca gactttacca acaatgacac 12180 atgatatotg ottoaactgt occatgoata tttggottaa gatatattca tgcatatoaa 12240 attttacatc acatggtttt caaaagaaga ttcattaaaa ttagcttaag aatgtacaca 12300 atatacaata cctcattaaa taaaaagaac agaccatttc caaatgaatg cttttagagc 12360 tttacagtaa acagtetttt ggtggtagaa agagggggaa cagagagggg agtgggtggg 12420 agtetgtage acttateaga etaettttat eetttatgta gagaaatagg agagttgaaa 12480 ataagcactt totgtactta tgttgagagt otgaagcoca ottttaatag tottgacaac 12540 actaaaaaat aataattaac atttgaaaag ctgtcattat tatagtcagg gacacttaat 12600 ctccaaagga gaagtttctt aattgatact atgattaaat aaaagcatcc atcagaatta 12660 tatccacaat ctggtttgga gtttatgttt tgtcttattt aaattgttat acttattata 12720 attotgtota gacagtgcca aatgtacttt gtcatacaaa cacttgaggc aaattttctt 12780 caaataagcg caacactttg tttcctcttc gtatcctttg actgaataac gtgtggtaca 12840 gagaagtaat acttcccttt cttgggatcg agatcaattt gatgcttgtt ataagcccat 12900 ttacagaaca aatggtattg cttttaaatt tttatatgaa cttatcagta gactagccaa 12960 aaaagaagct tcatataaaa gtgctaggat tgatattctt agtaataatt aggtaaattc 13020 totaaaattt totoocaaaa gatotgaaaa atoataccaa gggaagtata gtttaaattt 13080 cattatatat aatagettta aaatatettt getaatteta eecaaageea eactaaaaag 13140 actaatacaa aaagaatgta attaataaac tattttcctc tgaagaatca aagggcactt 13200 ctgcatatga acatgtttta tccttttggt gtacttacat aaaataatta agaaacactt 13260 ttaattagta taaacaaaga aatcaaaata gcaagaagaa atgtctgagt aaaagcagct 13320 gtgctgacct caaaagtgaa attctgttct cttgatgccc agttaagtgt ctaacccagg 13380 gaaaagtgat totaaacotg ggotaggago tagtggagot ottoaacag totoacotac 13440 cctcaccct caaggaatgg tctatgggtt ctgtggtgaa cgctaaagtt tataacatgg 13500

gaatatttat tattttgttt ctaacacaaa taatttttaa aaatttatto tactaaagta 13560 acatcaaagg gaaatttcat aaaaattctt ttgaaatttt tagaagtags aaataaaggs 13620 aagtgataaa tattttacag atttcaccac ttacgtaatc tgatcaacaa attttaaaaa 13680 catagoactt gaatactatt aaaaatatat taaaaaggta acatagtaaa actataaast 13740 totttaaaaa aaatataaga ggaaacetto gtgacettgg attaggaaat ggtttetta: 13800 atacggcaac ctaaaaatac aagcaaccaa agaaaaaaac agacaaactg gacttcatca 13860 aagttaaaaa ottttgttot toaaatgaca toatoaagaa aataaatooo acagaatggg 13920 acaaaatatt tgcaaaccat atctgataag agaccactat tcagaatatg taaagaattt 13980 gtaaaactta taaataaaaa gttaaagaag tcaattttaa aatgagcaaa ggatctgaag 14040 acaattotoo taagaaatao gaatggotag ttaaatgoat gaaaagatgt ttagcatcai 14100 tgqtcattaq qaaaqaqcaa aaaccaaaat gatatactcc ttcataccca ctaagactgc 14160 tgtaattaaa actatagaaa ataagcgttg gcaaggatgt ggacaaattg gaacceteet 14220 catacactga tggtagaaat gtaaaatggt gcagatgctt tggaaaacag tctgacaata 14280 coccaaaggt ttaaacgtgg aattaccatg caacccagca attotactcc taagtatota 14340 cccaagagaa atgaaaatat atgttcacca aaacatttgt acataaatat taactgcagc 14400 ttttattcat aatagccaaa aagtggagac aatccacatg tctatcaatt ggtgaattga 14460 taaacaaaat gtggtatott catacaacta ttactgggcc ataaaaagaa tgatgtattg 14520 atacatgcta caaaatgaat gaaccttaaa aacaatatgc aagcaaaaga aaccagacac 14580 aaaaggccat atattacatg atgctaatta cataaaatgt ccagaaggga gaaataaatt 14640 agtagttgcc aagggctgga gggaggggga atgatataag tgactgccaa tgggcatggg 14700 gtttcttttt agggtgatga aaatgttctg aaattttatc acgggaatgg ttgcacaact 14760 ctgtgtaact tagaattcag tgactcctaa aaccaatgaa tagcatgctt taaaaggtga 14820 cctttgctga gcatagtggc tatagtccta gctacttggg aagctgaggc aagaggatca 14880 cttgagccag gagttccagg ctgtactgca ctatgatcat acctgtaaat agccaccata 14940 cacaccaqce tgggcaacac agaccatgte tetaaataaa taaacaaata aataaataaa 15000 agggtgacct ctgtagtatt gagattatac ttcaagtaag ctgttattaa aaaaaaaaa 15060 gttatcatat gggtggcagg ggaaatcatt ctgggatgat ggctaacttc atcagtattt 15120 gatttatacc tatgcatcat accttatgtt tgttttatgc attttgtggg ttttttaaaaa 15180 aaattatatt toataaaaac aaattttaaa aaaattaaag toaagaacco caaaacaaca 15240 aagatcagag atacatttct accttatcaa ttcagaaaaa ttacaagttt ttttcttaaa 15300 aattgtatag catcatggtg attttaagtt acctgtagga atttaaataa ctttgtctta 15360 actgttcacc aaaactcatt taatattcat gttctgatac tgaaaatgaa gctgaaaagt 15420 tttgaaatta caatatgeta gtttaaaaag gtttactaaa atacataatt tcattataag 15480 gagtaatatg aaataaaagt atcaaatatg ggaccattaa aaatgtoott actaacaaat 15540 tgctacccac attgtggact cactgcgtcc actgtttgcg agcttttcca gaacgctcgc 15600 caccagitag ggtagccaag aactoctcat cticactite ticeteacta gettggaacs 15660 totggattoc cacccacact gotgtgacct gaatggggaa gagaaacgcc atagtaaggg 15720 aactottoot tttatagatt totgaattag aatotggoat tacaaaagaa caatgttata 15780 aatccaggtc agagtttata gttctatttc actattactt atatggcttg tcctaggaac 15840 ttaactatta tttacaatgt aagtacctat ttccacaaaa aaattcaaaa ttttggaata 15900 caatatctga agagagaatg gtctattgaa tccaaagtag gctgatacat cccaacagta 15960 tttcagattg agataataat aataccacca attcatcaag tcaaattata tgcttatttt 16020 ccacaatgga agttttaaaa tagtataaac attttaatat atagcaggct taacttatga 16080 ttattaaaca gggttctaag aaaatagtat acatcaaata ttaatgtgct tcttgtataa 16140 tttaggtgac aatttatcca tctgagaaat gcaaaagaga ctttggtaag gggttgagta 16200 aggagcattc tgtgtcaaag aattcactag caaaagaggg tatactgtag ttacaagcta 16260 taatcactgt acttatttta aatccctctt cagaaccagg tottaaaaga tgataaacat 16320 ggcctcatga ataactatca accaaactat agaaaagagt gcaagagtgt ggtgttctaa 16380 cttaaaatat ggtgttttat tcaaataatt ttatttaagg ctccaaaagc agcagcctca 16440 ttccccagaa atcatagtta aatgaaatct tccttactaa aggaaaaatg aatcacaata 16500 tttaacgtga acattttaaa aacactctaa agcaacaaaa ctattcaatt gtatgtgata 16560 tggcttagaa aggcatgtag gtaaaaagga ctaaaaactc taataatggt tgggccaaaa 16620 gtaaatttgt tagttctact ccattaagca ttcctcaagc agtgtaaaaa tcagagttca 16680 agttacactt tgatgtgtag atcetttgaa agccacteta ceetgtttta tatgaageat 16740 ccgcagctaa aatgaacacc tagtgaagag tatgaatgct gcaatacata agcagacgtc 16800 agaattqtcc caagctqatt ctaagttact ttaaacatgt atgcagagt: agaatatgac 16860 ttacttctta gaagtaacag ataattacct ttggcataat gaaaaaaact ttaaatgtaa 16920 gttaatacag gtattttccc tttagcaaag ctttgctttt aaaagaaaac ttcaaaactt 16980

aaattaaaat aggaaatgot otactatgta gtaaaaatac tttttagatt actgaagcaa 17040 agaaaggaa ggattotatg agggaggaaa agtgggagaa aaatgtaaag aaaaaaagga 17100 agaaggaaag aaaagagaaa aggaggaaag aacacaagga cagaaaggoo tattgaaata 17160 tattatteet tteaaatttt aaacgageag aataaattet tttgttttat aactatgaaa 17220 taatetatgt teetettate tatgettgga aaatttagae aaaatgttaa gagtaagtae 17280 tacattggat ttccgggtct tcagctctga aaacaagctg tttcttaaca tacgtcaatt 17340 ttotatattt catgicatti ciattigcaa atgitataaa gitcaataig aigtaaaaca 17400 tggttaaatg aagttcaaaa ataagtataa catacattag tttggctatt ccaaatttca 17460 tgcacattaa ctcagccaca catctaacac agtcagccct ccctatccag gggttctgca 17520 totgoagatt caactaacca tgggtogaaa atgtttttgt accaaacatg tacaggcttt 17580 ttttcttgtt atcattccct aactacagta taacaactat tttcacagtg tgtacatgtg 17640 tatgaaatat tataagtaat ctacagataa tttaaagtat acaagagggt atgcataggt 17700 tatatgeaaa taetaeacea tittatatea gaeteteaaa eateagtaga attiggiaae 17760 ccagggaggt cctggaacta atcacccaga ggtatcgaca gatggctata tataaatcac 17820 toagtgaatt caggattcac attatttcac aactagtata attttatgtt gttcacataa 17880 ttgtgtcaca acatatacat gcagacaggt gactttbatg aaaagattac acccaagata 17940 gacatatggt ctactcaaat acggtttcca aatgtgtatc caatcttgtt taattataat 18000 caaactcacc attccattga taagcgacct ctaccaacct gcttatcccc tccaagcaat 18060 ataacagtgg ttctctgaac caatattgac cctcctttaa attgatagcc tttttttaaa 18120 aagctaacca ttgagaagta catactgttg aagacagaac atattctgta aaatgctccc 18180 aagatatcaa agtcagatga tacaactgaa tgtttatgct agattatatt tctaagctga 18240 quattacatt ttaatatacc ataagcaatc tgcaaaagaa gcaacttgcc taaagatttc 18300 aggagtttca agtatgcata tgtcaatatc tgtatcaata tgtaatatca atataatcaa 18360 tgcacacaac aatacgtaac tgtacttata tcatctcctt agcactaatt attacaaaca 18420 atotgcatgo actgcaaago aaaagtataa tataaaatoo caaaaaaacot tgaaaattta 18480 ataaaaccaa aaaacaggca tcacacacaa gaactgaggc gtatacttca ttaatgagta 18540 tgatatcctg atatgaaatg tcaaacaaaa ttacccaggc tcaggttaga aataaagata 18600 ggacattagt ctttgtattt ttaaattgat tttttcttct aatattcctt aatgataacc 18660 ctatatatta cctacttaaa attattagca aatagttatt ttaaaaagtat gagtaattag 18720 accaaaagca actotoatat ttacccaaaa gaaggaacca ctaccaagaa tcaaagcota 18780 gtaattctgt tcttaacaga caggtgttgt gtattctggc atgttacatg aaaatcactt 18840 atgagaagaa cagaaaaaa aattagaagg tagttttcac tatggaaata ggtaagtgat 18900 taagcagatt ttcttacacc atgaaattgt cagcagactc aataatcacc ctaaggggca 18960 tcattctgga tgccgacatt ctctatgatg gaaagggact gaaagtaaaa tgcactaatg 19020 acataaagaa accaatatcc aatagtaaag ttgaagaaat aaacattett tggacaggaa 19080 ctaagctgaa gtttgcaact accaagaatg tattatgcca gcagtaaatt aggaaactaa 19140 agcccatgtc aaccaatgaa aaatgggagg actgaaatca atcattaaag cagcagcaag 19200 gttctaacta ttctaaggta taggctacct ctggcgtata ttatcagagt tgacaattct 19260 tocaagaaat totaacatca actgtaatot gaggtoottt aaaaaaataat ataaaccagg 19320 cagtagactt acattttgta atattttctt ctaagagctg tacattaaga ttttatttgt 19380 gatataaata ctatcaaata attagctata gaacagctct attttcaaca gttataacat 19440 tttaagccat ctcacattta acctaaactt ttatcaaatg tcaaaactga ggccgggtac 19500 ggtggctaac acctgtagtc ccagcacttt gggaggccaa gatgggcgga tcacttgagc 19560 ccaggaattc gagaccaacc tgggcaacat ggtgaaaccc catctctata aaaaatacaa 19620 aaattagctg cgcctggtgg tgtgcgcctg tagtcccagc tactagagag gctgagggag 19680 gagaatcacc agggcctggg agatcaaagc tgcagtgagc tgagatcgtg ccactgcact 19740 ccaccctggg tgacagagtg agaccctgtc tcaaaaaaaa aaaaaaaag aaagaaagaa 19800 aaaaaaatca aaactgatca cttgaggtcc aacttatgtt tactatatct acttatattc 19860 ccaaagacat cttaaggaga gatgaaatca taaaaaggtg aggatgagaa agaaaatagt 19920 aagtcagtaa ggtcaatttt tacatatatt aggctagcat aataaaaata tgagtgtctt 19980 attattattt tittitgaga cagagictig cictgitgcc caggotggag igcagiggig 20040 caatcatggc ttactgcaat gtctgccttc caggttcaag caatccttgt gcctcagcct 20100 cctgagtagc tgggattaca ggtgtgcgtc accctgccca gctaattttt gtattttcag 20160 tagagacagg gtttcaccac gttaaaccat gagtttggcc aggatggtct caaactccca 20220 aagtgctagg attacatgcg tgagccactg cgtctggcct aaagtgtctt attataacca 20280 agaatttatt tgtggagaga ggtaaagaaa actcattttt agtgaaataa ttaaaactgc 20340 atcattcaca atctatcttt caaaatgagg tattaactat tttggcttct aaaattaccc 20400 catatactac atgcatgage atgggaattg aagttatttt atteetaagt ttgagaette 20460

atgittitaat gigatcacia aaaattioot aattgatgat taggaaaata actticigta 20520 aaattocaga attitagotg titoaatoto tioatattaa ggggagaaca tiatgittit 20580 actitictyty catycactit cittattaga agaaaatgga cigagggcag taagcaaccy 20640 aaaaggaaga gtaataagaa gcctgatgtg tgtgaaaact ggagaacagt ctcaaatcat 20700 aaaaagttat gacagaagag gcataaaaaa taaaagtaat gaacttaata tatgaaaggt 20760 aataatgatt aagagcatag gctataaagc cagactggac teeetggatt caaateetgg 20820 ctcttctaat tactaggtag gtaaccctga gcaagtttca atgaccaatc tttttctcaa 20880 ttacctcagg tatataaagg ggacagtaac agcatttaac ccagaggaca ataaggatta 20940 aataaataca tgtaaaataa tttaaaacag tacctggtat tcaataaagc gcaataaatg 21000 ttagetgeta ttattattea tetaaaettt aettteatta eeageaatat tttttaatet 21060 taaaaatatt gaataaaaca atgacctage ttagtaaata aattcataat gagaaaatgt 21120 tgatttcatt taataataac tttagtagtt tgggataaca ctttgcatat tttaatttcc 21180 ccagctataa ataactcaaa taatttgcca tcagatgatc tgttattttg aagttaacaa 21240 ataaagcatt tootaaaaaa gttotaatac ataacttttg ctotcatott atgttttaaa 21300 aacaaaatgg caaatcatct gcatcaaata gttcctactc ttataacatg acaattgttt 21360 taaaatatat ctgctggaaa aagcaactga agtcctagaa aatagaaatg taattttaaa 21420 ctattccaat aaagctggag gaggaagggg aaaaacatat ctgccaaata agcttataat 21480 taatagttgt tttcagtttt caaaaatcca cataggaagc aatttaagcc taaattgcct 21540 aagtotcaat otcagogtag tagatagott agggcaatca aaacttgotg tgttgggotg 21600 occoctacag gactcaattt acctatttct tttaaaaggt gtgtaagtag gaaatatgat 21660 tcaagtttta cattaacaat attaatgcta aagcagatga ttatcattca cgcattcact 21720 ataggaggaa acagtototg agaaccatot atagagatac agagagaaat gaaacaatoo 21780 ttgtccttga ggaattaata gtttactgct tacagagaaa ctacatacat ggtgaaatat 21840 ttaaaaatag ctcatgatat cctctatgat attatgtttg ctatagaaaa agaacaaggc 21900 tgaagatcta agatccaagt tctactgttg gctctgccat caaacaataa gctaaacaat 21960 gtacaagtca gttttgggga agctgtctta ttcccaaaat gaggaggtta aattagttaa 22020 ttcttccagc ctctatggct ctaatattcc acagttacat ttgtcaaaac aaaaggtaga 22080 gcatatgtga agaaatcaag gaagacttct tgaggaaggt gacatctgaa gtaactttag 22200 aagcactctg ggagccaagg ctattcccag gagttaacag agtcagataa taaaagatca 22260 aagatgttta ggggaatagc atgcagtgtt atttggttgc agtctagcta tattttagga 22320 aacatcaaat taatatcagt ataaaactca acagaatgga gggagaaaaa gcaggtagaa 22380 aaatctaaga accactaaaa tagttcatct agaagataaa ggacccatga gctaaatcag 22440 tgcaaatggc aagaagggaa taaatgaaga cagttctggt ccattagaac tgcaactcaa 22500 caaaagtgat caaaagagtt attccaaagt attgacctgg taacttgaag aaaagtaaag 22560 aaagaggaaa ctggacactg aaacagaaga agtagattat gtatttggta gtgaatggaa 22620 gtagattggt gggaccagtt agaacctcac agagaagaac tatgttaaga ccagaaatac 22680 ggccaggtgc ggtggctcat gcctgtaatc ccagcacttt gggaggcctg ggtgggcgga 22740 tcacctgagg tcaggagttc aagaccagcc tgacaaagat ggagaaaccc tgtctcccct 22800 gtotgtacta atacaaaatt agccaggtgt ggtggtgcat gcctgtaatc ccagctactc 22860 aggaggetga ggtaggagaa tegettgaac eegggaggeg gaggttgeag tgagetgaga 22920 togoaccatt goactocagg otgggoaaaa agagogaaac tottgtotoa aaaaacaaac 22980 aaacaaaaca aaacaaaaca cagaaataca tcaattaaaa aagtgagcta ttcaccagat 23040 atgttccact ggtcataaaa caaaagaata caggaggcat gacaagccat catcattgct 23100 gttaaaataa ctcacagcaa aattataatg atttaagtca ataacatcta ataattccag 23160 ctatagtgtg caatttaatt tattatgtgc caggcacaat agtttattaa aggtattacc 23220 tctaattttc acaataaccc tattttacag attataaaat ggaggcccag agatgtaagg 23280 tgaacgagcc aaatcaccta gttacctgga atataaactc agaactgcct aaatcaaaag 23340 ctctcaatct taaccacatg ctatactgat gcatgtcaaa gattcaattc attcagattt 23400 ttcaaggtta tcggaaaacc tatgtagata aaaatttcca aaataatcaa ggatatgtaa 23460 cttttacaga aagcaatcac tgatcatcta ttgcaatact catgttctta agcaatatac 23520 aaaacacctc agtttttatt ctcttcccca aatttcaaca aaatccattt atccaaactt 23640 gaggttgaat cattaaagtg gtgatatcat cagtaatagc agagtgagga ccctgaatat 23700 actotoctoc ataaaagcaa caagaacaca aaaattotoa aaatgaactt tttotgaaat 23760 ctttcaaaag ccccactctc agaaaactgt cattatttga tctgccagtt ccctagaaaa 23820 acctccctca taggacatta tttgacttga ctcagagctc actcagtgca aacaatttta 23880

66

tagcaataac agatgggaca aacaagctaa ccaaaaaaatt aaaagaaaaa cctgggaaat 24000 aagaaatcca aagggggtot gaaaagttot aacatattto tgataatcca gaaagccata 24060 cacatgtata gagotgtgta cacgotcaaa aaacatotac gaaggoocta aactotcaco 24120 tatgggaaac cotgaggoto tgtacaagaa gaaagtaaaa tocagttata aattgottgo 24180 cgtatcattg aaggcaatgc cccaacattc acacataggc ccctggcaaa gattggaaga 24240 tactctagtt ctaggcattc aagaaaatct cttctaatca tcagatgatc actaaactca 24300 ccaagcagta actitagggg cctgtgtgat aaaaaataaa aacctgaaag aattagttca 24360 ggaaagaaac taaacaagca acagcaacaa caaaaacaga cottgggaaa ggggggaagc 24420 atotggtttc cagagttatt ctgttatact atataaaata ttcaggtctc aacaacaaca 24480 aaattacaaa gacatgcaaa gaaacaagta taagccacaa actgggggga aaaagcagca 24540 gaaactggcc ctgaaaaaga ccagatgctg gacttactgg acaaagactt taagagagtt 24600 attttaaata tgcgcaaaga actaaaaaaa agtttatcta aagaactaca ggaaagtata 24660 agaacaatat ttctgatcct tcagaagaac cactttttgt cactacagat tagttctgt: 24720 tggtctagaa cttcttaaaa acagaatcat agagtatatt ctctttatat cagctctttt 24780 tactcaacac aatgttgtgt gagatttatc catgttgttg catgtatcat toccaaacac 24840 aaatagaaat tatagagata aataggagtt acaaaaaagt accaaacaaa aattctggag 24900 ttgaaaagca caaaaactga attaacttga ggggctcaac agctgatttg ggcagccaga 24960 agaatgaatc agcaaatcta aagataggtc aattgcgaga aagagggga agaaggaagg 25020 aaggaaggaa aggaggetea gagaceeaag agacaceate aggeatacea atatacatat 25080 aatgagaggc ccagaagaag atgcagaaaa agggtcagag tatctgaaaa aataatggcc 25140 ctaaacttcc cgaacttgac cccaaaaatt aatctacaca tccaagaaga taaacaaact 25200 aaaaagaata aaatcaaagc gatccacacc taggtacatc ataatcaaat gactgaaata 25260 taaagagaga ctctcaaaac aggcaaggga cttatgtaca aaacatcttc agattaataa 25320 caaatttctc atcagaaatg atgttgtcaa taggcaatca gatgacataa tcaaagcact 25380 gaaagaagta gaatgtotgg gacotggaat gotggtggac acctgtaato toagtatttt 25440 gggtggcoaa ggtgggagga toacttgagg caaggagttg aagacoagoo tgggcagoag 25500 aaagaggete tgtetetaca aagaataaaa agattggetg aatgtggtgg tgtggacetg 25560 tagtcccagc tactcaggcg gctaaggtgg aaagatcgct tgagcccagg agttggaggc 25620 tgcagtgagc tatgactgtg ccactgcact cttgcagtgg agaccctgtc tctataaaga 25680 aaaaatgtca accaaaaact acatgcagaa aaactgcact tcaagaaatg atcagtacct 25740 tgaagctctg aaggtgctta agactgtaga tcaataccat agaaaataat ttagtattta 25800 ggaatgtaag aaaattaaga cagccttgtt tgataactac acataatact gtaactgttc 25860 ttgcactgtt ctggttattg tcaagctatg agcacaaact gatgactgaa atacagaata 25920 cagaacagga tataaaatct tatcaggtaa agttaggcaa gcaattacta gttgtaattc 25980 aacttgaagg agaaggaata aggaaccaac tcaaaccagg cagcaatgaa ttgtaaaaaa 26040 gcttaaggta aaacaaacag ggaaataaaa caactcagaa cctaagcata tcgtaagaac 26100 ctaatctaac aaggagggc ttaaactgat tattttacag cttgggtgca attatcccac 26160 aaaaaacttt caggagtttc accagtccat aaactatttg gttattagaa aatagcttta 26220 ttgggctacc ctctttgggt cccctcctt tgtatgggag ctctgttttc actctattaa 26280 atcttgcaac tgcactcttc tggtccgtgt ttgttacggc tcgagctgag ctttcactct 26340 ccatccacca ctgctgtttg ccgccatcgc aggcctgcca ctgacttcca tccctctgga 26400 totagoaggg tgtocgttgt gotoctgato cagtgagacg cocattgoog atcocgactg 26460 ggotaaagac ttgccattgt toctacgogg ctaagtgood gggttoatoc taattgagot 26520 gaacactagt cactgggttc cacggttctc ttctgtgacc cgtggcttct aatagagcta 26580 taacactcac cgcgtggccc aagattccat ttattggaat ccatgaggcc aagaacccca 26640 ggtcagagaa cacgaggctt gccatcatct tagaagcagc ccgccaccat cttcqqagtt 26700 ctgggagcaa ggacccctg gtaacaattt ggcgaccaca aagggacctg aacccgcaac 26760 catgaaggga totocaaagc ggtaatattg gaccactttt gottgctact otggootato 26820 ccttagaatt ggaggaaaat actgggcacc tgtcggccgg ttaaaaacga ttagcatggc 26880 cgccagactt tagactcagg tatgaggcta tctgggggaag ggctttctaa caaccctcaa 26940 cccttctggg ttgggaacct tggtctgcct ggagccagct tccactttca attttcctgg 27000 ggaagccaag ggctgactag aggcagaaag ctgtcgtccc gaactcccgg cattagccgg 27060 ttgagatcat gtcgcagcca gaagtctcta ctcaacagtc gcccatgcgt gcgctcctac 27120 cttcccttct gtcccacacc tcctgggtcc caaccacgac tttcttgaaa gtgtagcccc 27180 aaaattotoo ttacototga atotacttoo totgatocot gootootagg tactaatggt 27240 tgagactttc atttcctcta gcaagttgta tctccaaagg gatctaagga agctctatgc 27300 tgcgccctta ggcatctagg ctataaaccc agggagtctt gtccctggtg tccctcctga 27360 tttaggtata cagetetaga catgggeagt tatgtgggae etgtteecea ceaccettge 27420

67

cagggcccca agtttgtaaa tggctaagag aggaaacaga gagagacaga gagaaagaga 27480 cagtgagaga cagacagaga cagagagaga gagagacaga gaggagagag agagagacag 27540 gagacaaaca gggagtcaga gaaagaaaga caaagataga aatagtaaaa aaaaacagtg 27660 tgccctattc ctttaaaagc cagggtaaat gtaaaaccta taattgataa ttgaaggtct 27720 totocgogac cotataacac tocaatacta cottgttgto agogtaaaca agggogtago 27780 ctgaaaacac taagaccact gacaacccat ageetteeta teaaaaatee ttaacateea 27840 gtgacctgcg gatggcccaa atgcattcaa totgtagcgg caactgcttt gctaacagaa 27900 aaaagtagaa aagtaacttt tagaggaaac ctcattgtga gcacacctca ccggttcaga 27960 attattotaa gtoaaaaaag caaaaaggta gottattaac toaaaaatat taaagtatgg 28020 ggctattctg tcagaaaaag gtaatttaac actaaccact gataattccc ttaaccctgc 28080 agatttcctt acaggggatt taaatcttaa ttaccataca aaggtccgac cagacctagg 28140 aggaactccc ttcaggacag gatgatagat ggttcctccc aaatgactga ggaaaaaacc 28200 acaatgggta ttcagtaatt gatagggaga ctcttgtgga agcagagtta gaaaaattgc 28260 ctaataattg gtctcctcaa atgtcagagc tgtttgcact cagccaagcc ttaacgtact 28320 taccgaatca aaaagactat ctcaatcctg actcaaaagc ttacttatac cctctctgaa 28380 acgaatttgc ctaagaactg ttgtttatgg gaatgcatct tgatggagca gctgggttgt 28440 tatgaaatac tcaggaactc agcctagctc taggactcac ccctgagcac aaaggcaatg 28500 ttgggcacgc tggtaaagga ccactagaat ccagcagccc ggaccccttt ctttgtgatc 28560 aagaaaggcg ggaaaagggg tgagggctgc tacatcagtg agcataacta atccgataag 28620 cagaggtcca tgggtggtta cacaccccgg aaaggaataa gcattaggac catagaggac 28680 gctctaggac taatgctcat cggaaaatga ctagtggtgc tggcatccct atgttctttt 28740 ttcagatagg aaacgttccc ctcaaggcaa aaacacccct aagatgtatt ctggagaatt 28800 gggaccaatt tgactctcag atgctaagaa aaaaaagaca tattcttctg cagtaccgcc 28860 tggcaacgat atactcttta agggggagaa acctggcatc ctgagggaag cataaattat 28920 aacaccatct tacagctaga cctcttttgt agaaaagaag gcaaatggtg tgaagtgtca 28980 tacgtacaaa ctttctttc attaagagac aactcgcaat tatgtaaaaa gtgtgattta 29040 tgccctacag gaagccctca gagtctacct ccctacccca gcatccccca gactccttcc 29100 ccaaataata aggacccccc ttcaacccaa acggtccaaa aggagataga caaaggggta 29160 aacaactaac caaagaatgc caatattccc cgattatgcc ccctccaagc ggtgggagga 29220 gaattcggcc cagccagagt gcacgtacct ttttctctct cagactttaa attaaaatag 29280 acctaggtaa attctcagat aaccctaatg gctatattga tgttttacaa ggtttaggac 29340 aatcctttga tctgatatgg agagatataa tgttactgct aaatcagaca ctaaccccaa 29400 atgacagaag tgtcgccgta actgcagcct gagagtttgg cgatctctgg tatctcagtc 29460 aggicaatga taggicgaca acagaggaaa gagaacgati ccccacaggc cagcaggcag 29520 ttcccagtgt agaccctcac tgggacacag aatcagaaca tggagattgg tgccgcagac 29580 atttgctaac ttgcgtgcta gaaggactaa ggaaaactag aaagaagcct gtgagttatt 29640 caatgatgtc cactataaca cagggaaagg aagaaaatcc taccgccttt ctggagtgac 29700 taacggaggc attgaggaag catacetete tetgteaact gactetaetg aaggeeaact 29760 aatottaaag gataagttta toactoagto agotacagao attaggaaaa aacttoaaaa 29820 gtctgcctta ggcccggaac aaaacttaga aaccctattg aacttggcaa cctcagtttt 29880 ttataataga gatcaggatg agcaggcaga atgggacaaa tgggataaaa aaaaggccac 29940 cgctttagtc atggccctca ggcaagcgga ctttggaggc actggaaaag ggaaaagcta 30000 ggcaaatcaa atgcctaata gggtttgctt ccagtgcggt ctacaaggac actttaaaaa 30060 agattgtcca aatagaaata agccgcccc tcgtccatgc acctcgtgtc aagggaatca 30120 ctgtaaggcc cactgcccca ggggacgtag gtcctctgag tcagaagcca ctaaccagat 30180 gatecageag caggaetgag agtgeeeggg geaageacea geeeatgeea teaceeteae 30240 agagccctgg gtatgcttga ccattgacgg ccaggaggct aactgtctcc tggacactgg 30300 tgtggccttc tcagtcttat tttcctgtcc cagacaacgg tcctccagag ctgtcactat 30360 ccaaggggtc ctaggacagc cagtcactag atacttctcc cagccactaa gttgtgactg 30420 gggaacttca ctctttcac atgcttttct aattatgcct gaaagcccaa ctcccttgtt 30480 agggagagac attctagcaa aagcaggggc cattatacac ctgaacatag gagaacaccc 30540 gtttgttgtc ccctgcttga ggaaggaatt aatcttgaag actgggcaac agaaggacaa 30600 tatggacgag caaagaatgc ccgtcctgtt caagttaaac taaaggattc tgcctccttt 30660 ccccaccaaa ggcagtaccc ccttagaccc gaggctcaac aaggactcca aaagattaag 30720 gacctaaaag cccaaggcct agtaaaagca tgcaatagcc cctacaataa tccaacttta 30780 ggagtacaga aacccagtgg acagtggagg ttagtgcaag atctcaggat tatcaatgag 30840 gtcactgtcc ctctatacct agctgtacct aaccettata ttctgctttc ccaaatacca 30900

68

gaggaagcag agtggtttac agacctggac cttaaggatg cottittctg catccctgta 30960 catcorgact ctcaattort attrocett gaagatoott caaacccaat gtotcaacto 31020 acctggactg tttcacccca agggttcagg gatagccccc atctatttgg ccaggcatta 31080 goodaagact tgagooggtt otdatacotg ggoadtottg tootttggta tgtggatgat 31140 ttttactttt agccgccagt tcagaaacct tgtgccatca agtcacccaa gtgctcttaa 31200 attiticingo taccigiggo tacaaggitt ccaaaccaaa ggotcagoto igotcacago 31260 aggitaaata citagggcta aaattatcca aaggcaccag ggccctcagi gcctattctg 31320 gottatooto atoocaaaac ootaaagcaa otaagaggat toottgacat aacaggttto 31380 tgccaaatat ggattcccag gtacggcgaa atagccagac cattatatac actaattaag 31440 gaaactcaga aagccaatac ccatttagta agatggacac ctgaagcaga agcggctttc 31500 caggeeetaa agaaggeeet aacceaagee eeagtgttta gettgeeaac ggggeaagae 31560 ttttctttac atgtcacaga aaaaaacaga aatagctcta ggagtcctta cacaggtcga 31620 tgagcttgca acccatggca tacctgagta aggaaattga tgtagtggca aagggttggc 31680 ctcattgttt atgggtagtg gcggcagtag cagtcttagt atctgaagca gttaaaataa 31740 tacaaggaag agatetgtgt agacatetea taacgtgaac ggcatactea etgetaaagg 31800 agacttgtgg ctgtcagaca accgtgagga aagtaactaa aatcgtaaat ccccatggcc 31860 ctoccttate atattttet etttactgtt etettacece ettteaetet caetgeaece 31920 cotocatgot gotgtacaac cagcagotoc cottaccaag agtttctatg aagaatgogg 31980 cttcccagaa atattgatgc cccatcaaat aggagtttac ctaaaggaaa ctccaccttc 32040 actgcccaca cccatatgcc ccacaactgc tataactctg ccactctttg catgcatgca 32100 aatactcatt attggacagg gaaaatgatt aatcctagtt gtcctggaag acttggagcc 32160 actification against activities acceptate the actification of the second actification and the second actification and the second actification actifi caggcaagag aaaaacatgt aaaggaagta acctcccaac tgacccgggt acatagcacc 32280 cctagcccct acaaaggact agatctctta aaactacatg aaaccctcca tacccatact 32340 tgcctggtaa gcctatttaa taccaccctc actgggctcc atgaggtctc ggcccaaaac 32400 cotactaact gttggatgtg cotococotg tatttcaggo catgoatttc aatocotgta 32460 cctgaacaat ggaacaacta cagcacagaa ataaacacca cttccgtttt agtaggacct 32520 cttgtttcca atctggaaat aacccatacc tcaaacctca cctgtgtaaa atttagcaat 32580 actgtagaca caaccaactc ccaatgcatc aggtgggtaa ctcctcccac acgaatagtc 32640 tgcctaccct caggaatatt ttttgtctgt ggtaccttag cctatcgttg tttgaatggc 32700 tcttcagaat ctatgtgctt cctctcattc ttagtgccc catgaccatt tacactgaac 32760 aagatttata caattatgtt gtacctaagc cccacaacaa aagagtactc attcttcctt 32820 ttgttatcgg agcaggagtg ctaggtggac taggttctgg cattggcggt accacaacct 32880 ctactcagtt ctactacaaa ctatctcaag aactcaatgg tgacatggaa tgggttgccg 32940 actocotggt cacottgcaa gatcaactta acttoctago atcagtagto ottoaaaatt 33000 gaagagettt agaettgeta acetetgaaa gagggggaag etgtttattt ttaggggaag 33060 aatgttgtta ttatgttatt ttagcggaag aatgttgtta ttatgttaat caatcctgaa 33120 ttgtcacaga gaaagttgaa gaaattcgag attgaataca acgtagaaca gaggagcttc 33180 aaaaacacca gaccctgggg cctcctcagc caatggatgc cctggattct ccccttctta 33240 ggatototag cagototaat attgatacto ototttggac cotgtatott taacotoott 33300 gttaagtttg tctcttccag aatcaaagtt gtaaagctac aaatcgttct tcaaatggaa 33360 ccccagatga agtccatgac taagatctac cgtggacccc tggaccggcc tactagccca 33420 tgctccaatt gtaatgatat cgaacgcacc cctcccgagg aaatctcaac tgcacaaccc 33480 ctactatgcc ccaattccgc aggaagcagt tagactggtc gtcagccaac ctccccaaca 33540 gcacttgggt tttcctgttg agtgggggga ctgagagaca ggattagctg gatttcctag 33600 gccgactaag aatcccaaag cctagctggg aaggtgacca catccacctt taaacactgg 33660 gcttgcaact tagctcacac ccgaccaatc aggtagtaaa gagagctcac taaaatgcta 33720 attagacaaa aacaggaggt aaaaaaatag ccaatcatct atcgcctgag agcacagcgg 33780 gaaggacaat gatcgggata taaacccagg cattcaagcc ggcaacggct accttctttg 33840 ggtcccctcc ctttgtatgg gagctctctc tgtcttcact ctattaaata ttgcaactgc 33900 aaaaaaaaa tagcttaatt gaagaataaa ttaatacaat aaaaggaata cattttaagt 33960 atacagttca aactgtaaca gtgttacagt ttcaagagga ccccttcaac aagatattgg 34020 gcatttccat catgccctaa aagttccttc ttgtccctta ctggttgggt ccatctctac 34080 tacaccetce tgacetggee cagacettgg ceteagaaga atcattttt tgteactaca 34140 tattagtttt gtctgttcta gaacttctta aaaacagaat catagagtat gttctctttg 34200 tattggttct ttttactcaa tgtaatgttc tgtgacattt atccatatta ttgcatgtat 34260 tattcctttt aatcctgaat agtatgctgt tttaggaata taatgcaatt gtttattcat 34320 ttacctqttq acagatatct qagctattat gatggatatt atgaataatt ctqctatqaa 34380

69

cacttotgta caatgittic toggacatat attiticatit tictigagig gagetgitag 34440 aactgttgga tcagaaagta agcatatgtt gaattttgaa agaaactggt aaactcttgt 34500 ctaaagtgat tigtaccatt tiacactcot actaataatg taigagagit atatitgoto 34560 cacagoottt ttactacttt gttaatottt ttagtactgt caacottttt aatttatosa 34620 atctagggaa cgtgaagtag tatctcactg ttattttcat tttcctgatg agtaacaata 34680 togtgtatot tittoatgtgo tiatragoda titoctatato tittigigaaa tagitaacii 34740 aaatttgtaa ctaaaggtgc titcctgagt ttcaggtagt aagcstattt ccctcaagig 34800 aataaactac agtottggaa tgaaaaatta aacacagtgg agacattitt tgtataagit 34860 gttttactct gtgtatgtct ggtttgctta gtctattatt atatgcccca tgaaagcaaa 34920 cacagtgett attteactaa tgagtateae tageacatag aactgtgett geecaaagea 34980 tgaactcaat aaatatgtta atgtgtatgc atgcacatac atctacatgc atgtacatet 35040 atacacacat ataaacatat attaattttt agacccacaa atctaagaaa actaattcii 35100 gageetetgg tttgaagaat teteaaatta ttaacatate tttatgttee acteeacate 35160 cactgtacct gaaatagccc tactgttcta ctttggtaaa tcaggcaaat ttaattttt 35220 aaataattaa gattocaact aattttaaaa tataatttga aagttaacaa tgaaatacat 35280 tacataaaaa gaaaatttta aataaaagca aaactaaacc caataagagg aaagaaagtt 35340 gggctgtatt totttaatoo tttaaaatto aaatcacaca atgctccaat gaaatcttca 35400 ttaactgaac caaactatgc ccatgaaaga totcatatgc aactgctaaa acctcaataa 35460 acatattoat ottottgoaa aaaagatatt totttataat atgoacatgo agtatatact 35520 attttgagge agatttgtae tttagteett gtteeattge ttaceggetg getgteettt 35580 gtotggtoat tgacotocaa ottaaaaaat aataottgoo ttgtotacco cacagaagtg 35640 ttatgaaagt caaacaaggt agcataaagg tattttacaa gatataaagt gctataatac 35700 agattttaaa aatcactcta catcccataa tactttgttg tacaatttta gagcaatagt 35760 agaaaataac aattattgcc taattgaaaa tccagtcccg aattccataa aatgtatgat 35820 atgaacatta tagtacatca tattacgago occaaataat cactgottat atagttggtt 35880 aggatttcct tagtttgttc atatagttta tatatttatg cagtccctat tttgtgagag 35940 gcattgtgag gagcataaag acataagcac agtacagagc cttagcttct ctacatttac 36000 taaagaagac ttcttcttgg gtatttaatc aatatttaaa gtattctggg aagaaatgaa 36060 attaacttca tagactgacc ttagattact atcattacaa aaagatgcct gagtgatctg 36120 ccttttaagc actaagcatc cattctatac tttcttgtct ttacatatga gatacaaatc 36240 atattttaa aacttttatt tactttatt ttttagagac ggagtcttgc tctgtagccc 36300 aggotggagt acagtggcat gatcttggct caccacaatc tocacctcca cttcccaggg 36360 ttcaaqtqaa caaatcatac ttttaaqcac agattctcaa catqtatcct agcatqctac 36420 tgccataact agggtgtgaa ttaagtatta aagacagctt accccaaata ttactgtaac 36480 atatatetet aaatgaaaaa gaacatatta acaactatae ttggatggga ttetgggage 36540 taacccatcc ctctctccc tttcctccaa attccatctc ctattaacac accagctctc 36600 ctgagctaag cagctcctgg ggttggggaa gggtgtacat ggagaaagct agaacctcta 36660 cagtgttttc ctctctggga ggaactagca ggcatacgaa cagaaaaagc tgaataaaag 36720 gctgaatcct ttctattcct gaggcagaca gagagaagac cagggaacaa agagacttcg 36780 accaagagee etgecaggta ttgatacett tgatactgag aaaatatetg ggatatgaaa 36840 tacaaatgct aaataagtat ctttgaaata ggggtaaaag aataaagggt cttgatgagt 36900 aaaatgggta gtatttttta ataacctgat aatgagcttt aggaaaaggg aaggtcaacg 36960 ttatggaatg aaaacacaga ggtaccaaat ttaaaagcat aaaaaaaagt ggagggggg 37020 aacccaataa cttcatcaaa ctagcaaata acttagtatc atttctaatt agaaacgcta 37080 gaaggaaatc acttagatct gataaagact aggctataat tctaactgat gaaacactta 37140 aactgtatca attaatacca gaaaacaaac acagaaaagt ctactagaac catcattatt 37200 cagcacagto ttggtaatgc aatactataa tagcaatgca ataaagcaag aaaaaaaaa 37260 gtttgtaaaa acacaatagg atgagatttt tgtttttcca atgccataaa taactagaaa 37320 tggaaacaaa ataaagaaaa acaaaatcta caaaacacct ggaaataaaa agaaaaatgg 37380 tctatttgaa gaaaacctta aaatctatgc agaacataaa acaaaatctg aataaaaaga 37440 aatatcatgt tottgtotgg gaagacttaa tatcataaga aagtgaatta tatcaaaatt 37500 taaatcgaaa tttaatgtat ttccatctct aatcagacag gacactatgg ggaactgaat 37560 aagtgatttt aaaagtcatg gaaaattaat aactgagaat aaccatgaaa agtatgaaaa 37620 aaggagacaa atgaattgct ccaacagata tcagaacgct aaaattaaat aaaaatacta 37680 ctaggataag aaaatacata tactgatgta atgaataaag aatccagaat tagattccag 37740 taagtcaaac tactttacta taaaccaggg gtggcatatt catccagtgg gaaaaggaca 37800 gtaagaagtg agtaaactat ggcccactgg ccaaattgtg gcctctgcct atttttgcaa 37860

ataaagtttt actgggacaa agccaagcct atcatttgca aattgtctat aaatattttc 37920 atgttacaga atcacacagt ttcaacagag accatettgt ctacaaaget gaaaatatet 37980 actatotggo cottgaagaa agtttgocaa acottagttt atataataaa agatcagota 38040 totoatagac acctatotoa cacaacacat tgtgggaaag gacottottt titttttgag 38100 acggggtett getetgttga ceaggetgga etgtagtgge atgateatgg eteaetgeag 38160 octoaacoto coaggittoaa giaatgotoo caccacagaa toocaaacag cigggagaga 38220 tgtgtgccac tacgcctggc taaggggcct ttttaacaga gaaagaaatc cacatactac 38280 taagaaaaag aagggcatat ttgatatata tttatatttt ttatatagat atcataaaaa 38340 tcaagatgaa ttatacagtt atattttgca atgtgtttga cggtaaaagt ttaatatcta 38400 taaaaattat tttataaaat atotttaata tatttataga tattataata taaaatatot 38460 ataaaattat tttataaaat aaaaagttaa gaagaaaaga taggcaaaac aaaatacagt 38520 gcaatttaca gaaaaccaag tccaaatggt caacaaagat aaaacagatt tataaactca 38580 ctaagtgtga gagaattatt agttaaagta aaaatatctc totataccca caatactact 38640 aaaaatcaga gttataatgc cctattgctg gtggagatgt aaggggagaa gcatgctctc 38700 atatactgtt agtgaaaatt taaactaata catttttgaa aagtaagctg gcaatttttt 38760 ttttaatete taeettttga tgeaaaaet eatttttggg taeetattee ataeettaaa 38820 aaaaatacat atgcttactg tagtactgtt tataatggta aaaactagaa aaaaagaaaa 38880 cttgatagtg aatactgaac aaattacagt gcatctacag attaaacata atgcagccat 38940 taaaaaagaa taaattagge tgggtgeggt ggeteatgee egtaateeea geaetttggg 39000 aggccaaagc aggcggatca cttgaggcca ggagttcgag accagectgg ccaacatggc 39060 aaaaccctgg ctctacaaaa aatacaaaaa ttagtcgggc atggtggtgg gcacctgtag 39120 toccagotac toaggagget gaggoaggag aatoacttga gootgggaga cagagattgo 39180 agtgagccaa gatcatgcca cagcattcca gtccaggtga cagaacgaga ctctgtctca 39240 acaaaaagaa caaattaaac cctacaactc atcaacaaaa atacccaaac ccaattcaaa 39300 aatgggcaaa ggacttgaat agacatttct tcaaggatga taaacaagca catgaaaaga 39360 tgcagagcac tattcattag tgattacatc ccacatgcat taggatggct agtatgaaga 39420 acagaaaata ataaatattg gtgaagatct gaaaaacaga aacctttgtg cactgttggt 39480 gggaatgtaa agtggtacag ctactacgga aaacagtatg gccattcctc aagaaaataa 39540 aaataaaatt atottatgat aggaatatgo atttotgggt aaatacccca aataactgaa 39600 aacagggtgt acacccattt caacatttac atgtcaattc aactgggcca gaatacccag 39660 atatttgttc aaatattctt ctggatgctt ctatatatat gttttttggc tgaggttaac 39720 atttaaattg gtggattctg agtacagcag attaccatcc acaatgtagg tgggcctcat 39780 ctactcagtt gaaggtctta cagaaaaaga ctgacctccc ttgagcaaga aagaattcag 39840 accotggott ggtgagtoca gggtotgatg aggtaggotg cagactoaag gaagagotgo 39960 ctaccaccac caccatgatg gttctgtttc tctggagaat gctaatacac ccctgttcat 40080 ggcagcatta ttcacaatag ccaaaaggtg gaagcaactc cagcagatga atggagaagc 40140 aaaatgtggt atgtatatac aatggaatat tattaagcct ttaaaaaagtg gaaattatat 40200 ttcaccatgt tgtcaaggct ggtctcgaac tcctgggctc aagcaaaccg cctgcctcag 40320 cttcccaaag tgctgagatt acatgtgtga gccaccacac ccagccaaaa aaaggacatt 40380 ctgacacata atacaatata gataaacaat gaggacatca tgatatgcga aataagcctg 40440 tcacaaaaag gcaattagtg tatgattcct cttgtatgag gtacctatgg atgtcaaatc 40500 cataaagtag aatggggaaa cagagagttg tttaatgggt atagagtttg ttttgcaaga 40560 agaaaagagt tttggagaat gaatgtacaa cagtgtgaac ataattaaca ctactgaaaa 40620 tggttaagat tataaatttt atgttacatt tattttacca tgattaaaaa ttaaaacaaa 40680 ataatattaa ggaaaaatac tataaataac aacaacaaaa aaaacacctc aagcaactta 40740 cattcacctg ggaaacagaa tacatcctat tctgctagag atatatctgc agttcaaaat 40800 ttattacaaa tgatgttgtg tatctttttg aaatgactga aaaactaaat taaaagcaat 40860 aatattcagt ttactaacca gtaagtcctt ctttcatggt tcctgacttt tctgtaagat 40920 gttattgcaa gatatctact aaaatggaaa acaactgaaa aggcaaaatt ataatttctt 40980 atcaacatcg ctaaaaccct ggagggaag aatcctaaca aacatggcca taatttgcca 41040 gagtetaaaa tttggeteet tetteagttt agaaggtgee aagttaatee etgacateet 41160 agtiticcatt ticaaaaatg tactititict ciccccaaac cggtatctag attottaaat 41220 atttttagca catagaagtt aaatagattt gcttaaccaa aatagccagt aaacctccca 41280 aaagaattaa aatattaatg gcgctttaat gatacaaatg aacaacttta cattcaatcg 41340

tcaatgggaa aggaagcaga attotgagga ttatgaaagt aaacaaaacg aagttcaaat 41400 totactttat titacttitt tgtaactaat gaacaactto ticcaaagad aagtaggaaa 41460 tacaaaaatt agccaggcat ggcacatgcc tgtagtcctg gttacttgga aggctgaagt 41520 gggtggatcg cttgagccgg gaaggcagag gctgtagtga gctgagatca catcactgc= 41580 ggcgcagtgg ctcacacttg taattccage actttgggag getgaggcag gtggttcact 41700 tgaggtcagg agttctagac cagcctgacc aatatggtga aaccctgtct ctactaaaaa 41760 tacaaaaatt agccaggcat ggtggtgggc aattgtaatc ctagctactc gggaggctga 41820 ggcaggaaaa tcgcctgaac ccaagaggcg gaggtttcag tgagccgaga ttgcactagt 41880 gcactccago otgggogaca gagcaagact toatotcaaa ataaataaat aagtaagtaa 41940 ataaaattaa aaaatatata aaaataaaac aaagataagt aggaaccatc ctttttttt 42000 ttttttttt ttttttaa agatagggto tgtttctgat gcccaggctt gagtgtagtg 42060 gcatgateat ggeteactge aacettgace teteaaatac aagtgaetet eetaesteag 42120 cotcocaagt agotgggact acaggtgott accaccccat coggetcatt taaaaaaaatt 42180 tttttgtaga ggtggggtot cactatgttg tatocaggot ggtotcattt taactttatt 42240 agaaaacaag cattgtttta tcagcttctt gtttttttaa aactaaaaat aacactgcta 42300 ggttgtttct atgaagattc tctaaattta tttataacct taagaataac atgtagaaca 42360 aagtagatga ctgaatgatc tttgttgaat aaatatgaat ggatattcaa ataattaaaa 42420 atotottaag atotocoatt otttacagga tacagagaaa actogttaat atggootgac 42480 ttttaccttt gcagccttat ccaaactctg tggtcaagac aaacaggttg tccttatact 42540 tacaacgtcc ccctttgcct acaaagctct tctcatgact ctttgcctat cttaagttca 42600 cotatotgto aaatototgg gaatgcaaca tttootcaag gtagcottot otootoccaa 42660 actagaacaa attetteetg gggcattagg tttttattgc actgtatgtc tettetteac 42720 agcaatcaca gttccaatgt tatatttgta ttcttagttg atttgtttct ttccaccttt 42780 agactataac cttctaaggg gtcacacata atatcgatca tcagttgtat cccttgtgca 42840 tagcacaggg catggcaggc aaatatgtgt gtaaataaac ttgttgaatg aatcaatgag 42900 acacactttt cttacccaaa gtataatggc aggataacat ttatcaatct attgcttctt 42960 gaaaaacaga tatgatgtgc ttaattttca ttttacatct caaataccaa tgcctaagga 43020 attcacagte attttacaaa tetttttgae aaatgeette attaateace acetgtttae 43080 aagtgctaaa taacattttg gttacattct gtaacatttc ctgcacttaa tgtcatctct 43140 agaatactgg ctaatatgaa gcacctggac ttcaggaaca caaacctgaa actaacacac 43200 caaactaaac tgttatgtaa atgacagaaa tgacacattt tggtctgcaa catctctaga 43260 tggcttttgg accaattcaa cttttaccac taaaaatcgg tcacctgact atagtcattt 43320 tgagctcatg ataaatgaat tacagatgaa aaataaatag tttgatgaca atctttacaa 43380 aagtttatct tcaaagaata ccaccagtca caggtattct aggctcctat caacttattt 43440 ggtcagggca gacttcactt ttcatgataa ttatgttctg aaaattctac aaacttaatg 43500 attacaaaca aaagtcatag tttgctcata aatcaggcct aggtctggat tctagttctt 43560 ccattittea titigiteact gaggeaagtg acttaaaatt ccctageete agttteetea 43620 catgtaaaat cagataatga ttcctattcc taagatggtt ttgaggcttc aacaagataa 43680 gatgggcctc actcaagcat gctcagtact ctgtctctct ctctccggtt atgcagaaat 43740 tctattagga ttctgcaaag taaaataaat atttcagtaa aaattatgcc ctttattaat 43800 gaatctagat tttcagattt tccttaaatt tacttagtaa cttaagggct caaatattat 43860 agagatttgt atctagtatt ttaaagaaat gaaaggtgtt aatcaaaatg ctgcacaaat 43920 aaatgctaca tttaacaaac agaatatcac aaccatacaa actaatcaga tataaagaag 43980 tcagcaacag aaatctgatg ttgcctttag atcacacaat taggcaaaca aaaatagagt 44040 tccatcctcc tttggtcaag gccatggttg aagactgaat accaaatagg gaaataggaa 44100 aagccaggaa atggcaaatt agcaaaact ggactcctta atttttatat tcattttcat 44160 atctcacttc taaaacttta attaaattca aataaaaacc aaaatggaac tgagataaag 44220 ccaaaaggaa agttatgtag gtcaaatgag aacctatatt gtccttaggc tctttgttgc 44280 tttctgttta aggaaaaact gcccaagtgc cttgacacat taaagatcaa gcaggaggtt 44340 ctgccgagag tccccatctg gcagccaggt tttgtcaagc aaattttgag aattctctac 44400 octoccactt totatotaat tatagoactt tataaaaacc attotototo tgtototgto 44460 ttaatctgac aattttcccc taaaacagaa taaattcaaa aaggaaaacc tttcctctgt 44640 acacatgcac tatattctga caataataat tcctaaatta agtataatac attttcccta 44700 caggagttta aagaagttac agtaaagaat ctcttgtata aatatatatg ccagaacttg 44760 acccaaataa gtgctgagag gtataaatct caaaacagtt tccggactct ttgtgaaatg 44820

```
tottcagagt otgogatata tittottcaa otaaattata caaqtaagat attittqotgq 44880
gctgtgggaa tgccttacgg catgttactg tggagctcat ggtaaaatag aaagaatata 44940
aataattaaa ataaaattga caaatgataa atgatttaat aaattagaaa ttcaaatgcc 45000
gggcactttt ctagaacctg gacacaaage atgaacctaa caataacccc geetteatga 45060
aaaatatgga ctatttgaaa attatacctg caacactaaa taaatattct tcattcttcc 45120
agtatattga gatgtttact ttcaattaga caatttgctt tcctctctga acacatagtt 45180
atgtgatggc totataaaag attttaaaat aactatagaa ggaactattg gtaaagactg 45240
tgggatacta aaaatggcta caaagaaagt tatgacaaaa cctctgagtt tgaatggaag 45300
tootactaga tragagtota agootgigao attatgotto tggttottgt tottaaatgo 45360
ttttctcatt aatagtatgt aacttacttc ctggaatgcc attcattaaa aaaatattta 45420
atatttgcta aatgtcaata tttatgccag cacttttaaa gtacagaaac atggagtttc 45480
tttacctcat gcaaatatgc tgtgagaaag acttaagagc ctattgccta ctttgtggta 45540
caacactgaa gactcaccat ccaaaacaaa cagacttagt aaattcttgt gatttgcagt 45600
agttetgtte tataaggtta ccacaaacae tgaaateate geteetgggg gaatacaagg 45660
ttatgtttcc gtgagccctc ggtcacaaca tgttcattaa ctgatcaata cataaccttg 45720
ttotatgtgt gtttotgttt aaaaagagoa ottoagtgot acatttggag totgttttaa 45780
acagcaaaat cactaataaa aagcacaaaa atgtaaaagc atggcactac atacactgtg 45840
acaagaagge tigittatag tatgacaget gagacaagaa ggtagageet egettigate 45900
aacctotgot gggaaatgag catcaggtga atcaattttt caccactotg aatgaccgta 45960
aaagtgctcc aagtactgac tttggggtta cacataaatt ttagtaagca tgtgaatctg 46020
ccaatatgaa atctacaaat aatgagtacc aaatgcatat gagtcaaata tttcagtgcg 46080
gtatctgact tgattgccac tgaaagacac agtttggaaa acccctaata aataccgttt 46140
agttactatg cagacaaaga gttctacact agagtgcttc aattaagatg tctgaggctt 46200
tcataaatgg atgtttttta aaatgttatt tcctacctga tatattctaa aggggatata 46260
acgaaatcca ttttcttctg caggatattc catgagtttc cgattgatgg cccaaaactg 46320
gtcaaatctg tctgtaatga
                                                                  46340
<210> 67
<211> 773
<212> ADN
<213> Homo sapiens
actgagagac aggactagct ggatttccta ggctgactaa gaatccctaa gcctagctgg 60
gaaggtgacc acatecacet ttaaacaegg ggettgeaac ttageteaca eetgaecaag 120
gaaggtgacc acaccctcct ttaaacacag agcttgtaac tcagctcaca cccgaccaat 180
caggtagtaa agagagctca ctaaaatacc aattaggcta aaaacaggag gtaaagaaat 240
aatcaaatca totatogoot gagagcacag ggggagggac aatgatoggg atataaacco 300
aggcatttga gccagatcag gtaaccctct ttgggtcccc tcacactgta tgggagctct 360
gttttcactc tattaaatct tgcaactgca cactcttctg gtccatgttt gttccggctc 420
aagctgagct tttgctcgcc gtccaccact gctgaatgcc gccattgcag acctgccctt 480
gacttccacc cctccggatc cggcagagtg tccgctgcac tcctgatcca gcgaggcacc 540
cattgccact cccgatcagg ctaaaggctt gccattgttc ctgcacagct aagtgcctgg 600
gttcatccta atcaggctga acactggtcg ctgggttcca cggttctctt ccatgactca 660
cagettetaa tagagetata acaeteacea catggeecaa ggtteeatte gttggaatee 720
atgaggccaa gaaccccagg tcagagaata aaaggcccgc cccatcttgg gag
<210> 68
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 68
Phe Leu Gly Glu Glu Cys Cys Tyr Tyr Val
```

```
<210> 69
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69
Leu Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu
<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 70
Cys Leu Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val
1 5 10
<210> 71
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 71
Gly Leu Leu Ser Gln Trp Met Pro Trp Ile
1 5
<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 72
Cys Leu Pro Ser Gly Ile Phe Phe Val
<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 73
Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe Leu
```

WO 99/67395

```
<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 74
Ile Arg Trp Val Thr Pro Pro Thr Gln Ile
<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 75
Leu Arg Asn Thr Gly Pro Trp Gly Leu Leu 1 5 10
<210> 76
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76
Leu Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu
1
<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 77
Lys Arg Val Pro Ile Leu Pro Phe Val Ile
<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 78
Cys Arg Cys Met Thr Ser Ser Ser Pro Tyr
```

```
<210> 79
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 79
Thr Arg Val His Gly Thr Ser Ser Pro Tyr 1 5 10
<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 80
Ala Arg Glu Lys His Val Lys Glu Val Ile 1 5 10
<210> 81
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 81
Ser Arg Ile Glu Ala Val Lys Leu Gln Met
<210> 82
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 82
Ser Gln Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe
<210> 83
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 83
Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile
```

```
<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84
Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln Glu Leu
<210> 85
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 85
Thr Tyr Thr Thr Asn Ser Gln Cys Ile
<210> 86
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 86
Ser Phe Leu Val Pro Pro Met Thr Ile
1 5
<210> 87
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87
Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val
<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 88
Leu Phe Asn Thr Thr Leu Thr Gly Leu
```

```
<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89
Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu
<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
Arg Trp Val Thr Pro Pro Thr Gln Ile
<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile
1 5 10
<210> 92
<211> 10
<212> PRT.
<213> Homo sapiens
<400> 92
Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val
<210> 93
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 93
Gly Ala Leu Gly Thr Gly Ile Gly Gly Ile
```

```
<210> 94
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94
Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val Leu 1 5 10
<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 95
Arg Arg Pro Leu Asp Arg Pro Ala Ser 1 5
<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 96
Phe Arg Pro Tyr Val Ser Ile Pro Val
<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97
Arg Arg Ala Leu Asp Leu Leu Thr Ala 1 5
<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 98
Trp Arg Met Gln Arg Pro Gly Asn Ile
```

```
<210> 99
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 99
Asp Arg Ile Gln Arg Arg Ala Glu Glu Leu
<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 100
Leu Arg Thr His Thr Arg Leu Val Ser Leu
1
<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 101
Glu Arg Val Ala Asp Ser Leu Val Thr Leu 1 \hspace{1cm} 5 \hspace{1cm} 10
<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 102
Leu Phe Gly Pro Cys Ile Phe Asn Leu Leu
<210> 103
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 103
Gln Phe Tyr Tyr Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10
```

```
<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 104
Gln Trp Met Pro Trp Ile Leu Pro Phe Leu
1 5 10
<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 105
Cys Tyr Tyr Val Asn Gln Ser Gly Ile Val
<210> 106
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 106
Asn Phe Val Ser Ser Arg Ile Glu Ala Val
<210> 107
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 107
Gly Pro Leu Val Ser Asn Leu Glu Ile
1 5
<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 108
Leu Pro Leu Asn Phe Arg Pro Tyr Val
```

WO 99/67395

```
<210> 109
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 109
Leu Pro Phe Leu Gly Pro Leu Ala Ala Ile
1 5 10
<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 110
Glu Pro Lys Met Gln Ser Lys Thr Lys Ile
<210> 111
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 111
Leu Pro Tyr His Ile Phe Leu Phe Thr Val
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 112
Arg Glu Lys His Val Lys Glu Val Ile
<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
Lys Pro Arg Asn Lys Arg Val Pro Ile Leu
```

```
<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114
Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Ala Leu
<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 115
Ala Val Val Leu Gln Asn Arg Arg Ala Leu
1 5 10
<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116
Leu Pro Phe Val Ile Gly Ala Gly Val
<210> 117
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
Asp Leu Tyr Ser Tyr Val Ile Ser Lys
<210> 118
<211> 10
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 118
Thr Glu Gln Asp Leu Tyr Ser Tyr Val Ile
```

<210> 119

83

```
<211> 2615
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 119
gaattccggg aagccagacg gttaacacag acaaagtgct gccgtgacac tcggccctcc 60
agtgttgcgg agaggcaaga gcagcgaccg cgcacctgtc cgcccggagc tgggacgcgc 120
gcccgggcgg ccggacgaag cgaggaggga ccgccgaggc tgcccccaag tgtaactcca 180
gcactgtgag gtttcaggga ttggcagagg ggaccaaggg gacatgaaaa tggacatgga 240
ggatgcggat atgactctgt ggacagaggc tgagtttgaa gagaagtgta catacattgt 300
gaacgaccac ccctgggatt ctggtgctga tggcggtact tcggttcagg cggaggcatc 360
cttaccaagg aatctgcttt tcaagtatgc caccaacagt gaagaggtta ttggagtgat 420
gagtaaagaa tacataccaa agggcacacg ttttggaccc ctaataggtg aaatctacac 480
caatgacaca gttcctaaga acgccaacag gaaatatttt tggaggatct attccagagg 540
ggagetteae caetteattg aeggetttaa tgaagagaaa ageaaetgga tgegetatgt 600
gaatccagca cacteteece gggagcaaaa eetggetgeg tgtcagaacg ggatgaacat 660
ctacttctac accattaagc ccatccctgc caaccaggaa cttcttgtgt ggtattgtcg 720
ggactttgca gaaaggcttc actaccctta tcccggagag ctgacaatga tgaatctcac 780
acaaacacag agcagtctaa agcaaccgag cactgagaaa aatgaactct gcccaaagaa 840
tgtcccaaag agagagtaca gcgtgaaaga aatcctaaaa ttggactcca acccctccaa 900
aggaaaggac ctctaccgtt ctaacatttc acccctcaca tcagaaaagg acctcgatga 960
ctttagaaga cgtgggagcc ccgaaatgcc cttctaccct cgggtcgttt accccatccg 1020
ggcccctctg ccagaagact ttttgaaagc ttccctggcc tacgggatcg agagacccac 1080
gtacatcact cgctccccca ttccatcctc caccactcca agcccctctg caagaagcag 1140
coccgaccaa agootcaaga gotocagooc toacagoago cotgggaata oggtgtocoo 1200
tgtgggcccc ggctctcaag agcaccggga ctcctacgct tacttgaacg cgtcctacgg 1260
cacggaaggt ttgggctcct accetggcta cgcaccettg ceccacetee egecagettt 1320
catecceteg tacaacgete actaccecaa gtteetettg ecceetacg geatgaattg 1380
taatggcctg agcgctgtga gcagcatgaa tggcatcaac aactttggcc tcttcccgag 1440
gctgtgccct gtctacagca atctcctcgg tgggggcagc ctgccccacc ccatgctcaa 1500
coccacttot otoccgaget egetgecete agatggagee eggaggttge tecageegga 1560
gcatcccagg gaggtgcttg teceggegee ceacagtgce tteteettta eeggggeege 1620
cgccagcatg aaggacaagg cctgtagccc cacaagcggg tctcccacgg cgggaacagc 1680
cgccacggca gaacatgtgg tgcagcccaa agctacctca gcagcgatgg cagcccccag 1740
cagegacgaa gccatgaatc tcattaaaaa caaaagaaac atgacegget acaagaccet 1800
tecetaceeg etgaagaage agaaeggeaa gateaagtae gaatgeaaeg tttgegeeaa 1860
gactttcggc cagctctcca atctgaaggt ccacctgaga gtgcacagtg gagaacggcc 1920
tttcaaatgt cagacttgca acaagggctt tactcagctc gcccacctgc agaaacacta 1980
cctggtacac acgggagaaa agccacatga atgccaggtc tgccacaaga gatttagcag 2040
caccagcaat ctcaagaccc acctgcgact ccattctgga gagaaaccat accaatgcaa 2100
ggtgtgccct gccaagttca cccagtttgt gcacctgaaa ctgcacaagc gtctgcacac 2160
ccgggagcgg ccccacaagt gctcccagtg ccacaagaac tacatccatc tctgtagcct 2220
caaggttcac ctgaaaggga actgcgctgc ggccccggcg cctgggctgc ccttggaaga 2280
totgaccoga atcaatgaag aaatcgagaa gtttgacatc agtgacaatg otgaccggot 2340
cgaggacgtg gaggatgaca tcagtgtgat ctctgtagtg gagaaggaaa ttctggccgt 2400
ggtcagaaaa gagaaagaag aaactggcct gaaagtgtct ttgcaaagaa acatggggaa 2460
tggactcctc tectcagggt geageettta tgagtcatca gatetacece teatgaagtt 2520
gcctcccagc aacccactac ctctggtacc tgtaaaggtc aaacaagaaa cagttgaacc 2580
aatggatoot taagatttto agaaaacact tattt
```

<210> 120

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

WO 99/67395

	D> 12 Gln		Arg	Arg 5	Ala	Leu	Asp	Leu	Leu 10	Thr	Ala	Glu	Arg	Gly 15	Gly	
Thr	Cys	Leu	Phe 20	Leu	Gly	Glu	Glu	Cys 25	Cys	Tyr	Tyr	Val				
<211 <212 <213)> 12 -> 21 ?> AD: 3> Ho:	N mos	apie	ens												
	aaac		aacc	agga	ıg g											21
<211 <212	> 12: > 20 > ADI > Hor	N	apie	ns												
	> 122 ggagg		ggcc	gacg	a											20

Interna al Application No PCT/FR 99/01513

A 01 45	VEIGATION OF OUR VEGETAL TOTAL		
IPC 6		/15 A61K31/70	
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national classifi-	pation and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
According to International Patant Classification (IPC) or to both national classification and IPC 8. PELLOS SEARCHED IPC 6 C12N C12Q C97 K A61K Documentation searched (classification system) blowed by classification symbols) IPC 6 C12N C12Q C97 K A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fisicia searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicely, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category* Catego			
		se and, where practicel, search terms used)	
C. DOCUM			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	levant passages	Relevant to claim No.
X	4 June 1998 (1998-06-04) Comparez nucléotides 1-1462 de S NO:117 avec nucléotides 928-2390 NO:1 de la présente demande;comp ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et	de SEQ ID arez SEQ	
X	Clone humain BAC RG083M05 de 7q2 séquence complet. 17 novembre 19 XP002118730 Comparez nucléotides 28000-38500 AC00064 avec SEQ ID NO:3	1-7q22, 96. d'	1-4,13
X Furth	er documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	ı annex.
"A" docume conside "E" earlier of filing which i citation "O" docume other n "P" docume later th	ont defining the general state of the art which is not ered to be of particular relevance countent but published on or after the international state on the which may throw doubts on priority claim(s) or is cized to establish the publication date of another is or other special reason (as specified) and referring to an oral disclosure, use, exhibition or means on the priority date claimed in the priority date claimed included completion of the international filing date but an the priority date claimed.	of priority data and not in conflict with to cited to understand the principle or the invention "X" document of particular relevance; the clicannot be considered novel or cannot to involve an inventive step when the doc "Y" document of particular relevance; the clicannot inventive step when the document of particular relevance; the clicannot inventive step when the document of particular relevance; the clicannot inventive step when the document of particular relevance; the clicannot inventive step when the cl	the application but ory underlying the aimed invention be considered to sument is taken alone aimed invention entive step when the re other such docu- s to a person skilled
Name and m	railing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized afficer Cupido, M	

Interna at Application No
PCT/FR 99/01513

ategory *	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to staim No.
	Oramining must measured, where opposite of the relevant passages	Helevant to claim No.
X	ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, June 1998 (1998-06), pages 495-499, XP002101380 MONTREUIL FR figures 2,3	1,3-12, 14-36
X	Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XP002119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US	1-4
x	FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 February 1997 (1997-02-07) cited in the application the whole document	1,3-12, 14-36
P,X	WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 January 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs 130, 117, 114 et 120 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de cette demande	1,3-12, 14-36
Ρ,Χ	WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 January 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande.	1,3-12, 14-36
Р,Х	ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, October 1998 (1998-10), pages 857-863, XP002101381 MONTREUIL FR the whole document	1,3-12, 14-36

Internati Application No
PCT/FR 99/01513

	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
tegory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Ρ ,Χ	WO 99 26972 A (GENETICS INSTITUTE, INC.) 3 June 1999 (1999-06-03) comparez SEQ ID NO:4 avec a.a. 131-668 de séquence 22 de cette demande	1-4		
-	MITANI M ET AL: "Suppressive effect on polyclonal B-cell activation of a synthetic peptide homologous to a transmembrane component of oncogenic retrovirus" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, vol. 84, no. 1, January 1987 (1987-01), pages 237-240, XP002118729 WASHINGTON US cited in the application the whole document	24,25		

International application No. PCT/FR 99/01513

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons
1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: 8 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See supplemetary sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See supplementary sheet
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers al searchable claims.
2. X As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report i restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

PCT/FR 99/01513

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims: 1, 9, 21-23, 26 (wholly), 28, 10-20 and 27-37 (partly)

Nucleic acid fragments derived from HERV-7q env, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

2. Claims: 2-7, 10-20, 27-37 (all partly)

Nucleic acid fragments derived from HERV-7q gag, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

3. Claims: 2-7, 10-20, 27-37 (all partly)

Human nucleic acid fragments similar to HERV-7q gag, diagnostic reagents, diagnostic applications and kits, peptides, pharmaceutical compositions and applications, antibodies and corresponding transgenic animals.

4. Claims: 24, 25

Compositions comprising a CKS-type motif, inasmuch as said compositions do not contain a sequence as per the first invention.

International application No. PCT/FR 99/01513

Continuation of Box I.2

Claim No: 8

Claim 8 concerns a very wide variety of compounds. A support basis as defined in PCT Article 6 and a description as defined in PCT Article 5 can however be found for only a very limited number of the claimed compounds. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the disclosure of the invention in the description is so limited that it is impossible to carry out any significant search concerning the whole claimed spectrum.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chaper II.

h...urmation on patent family members

Interna' 1 Application No PCT/+R 99/01513

Patent document cited in search repo	rt	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9823755	WO 9823755 A		EP 0942987 A		22-09-1999
FR 2737500	A	07-02-1997	AU	6823296 A	05-03-1997
			BG	101355 A	30-12-1997
			BR	9606566 A	30-12-1997
			CA	2201282 A	20-02-1997
			CZ	9701357 A	17-06-1998
			EP	0789077 A	13-08-1997
			WO	9706260 A	20-02-1997
			HU	9900425 A	28-05-1999
			JP	11502416 T	02-03-1999
			NO	971493 A	03-06-1997
			NZ	316080 A	29-04-1999
			PL	319512 A	18-08-1997
			SK	56797 A	09-09-1998
WO 9902666	A	21-01-1999	FR	2765588 A	08-01-1999
			AU	8545098 A	08-02-1999
WO 9902696	Α	21-01-1999	AU	8447098 A	08-02-1999
WO 9926972	Α	03-06-1999	AU	1417899 A	15-06-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No PCT/FR 99/01513

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C12N15/48 C12Q1/ C1201770 CO7K14/15 A61K31/70 Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CTB 6 CT2N CT2Q C07K A61K Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la meeure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisée) C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no, des revendications visées X WO 98 23755 A (BIO MERIEUX) 1,3-12,4 juin 1998 (1998-06-04) 14-36 Comparez nucléotides 1-1462 de SEQ ID NO:117 avec nucléotides 928-2390 de SEQ ID NO:1 de la présente demande; comparez SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de la présente demande X Database GenBank. Séquence HSAC 000064 1-4,13Clone humain BAC RG083M05 de 7g21-7g22. séquence complet. 17 novembre 1996. XP002118730 Comparez nucléotides 28000-38500 d' ACOOO64 avec SEQ ID NO:3 -/--X Voir la suite du cadre C pour le fin de la liste des documents Les documents de familles de brevets sont Indiqués en annexe Catégories spéciales de documents cités: 'T" document uttérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particullèrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international "X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une inventive par rapport au document considéré isolément document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "&" document qui fait partie de la même famille de brevets Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11 11 99 18 octobre 1999 Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Fonctionnaire autorise Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijewijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016 Cupido, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 99/01513

	99/01513
Identification des documents cités, avec,le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no, des revendications visées
ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sclérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 495-499, XP002101380 MONTREUIL FR figures 2,3	1,3-12, 14-36
Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XP002119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US	1-4
FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 février 1997 (1997-02-07) cité dans la demande le document en entier	1,3-12, 14-36
WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs 130, 117, 114 et 120 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de cette demande	1,3-12, 14-36
WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOs: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOs: 1-3 de cette demande.	1,3-12, 14-36
ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, octobre 1998 (1998-10), pages 857-863, XP002101381 MONTREUIL FR le document en entier	1,3-12, 14-36
	ALLIEL PM ET AL: "Séquences rétrovirales endogènes anlogues à celle du nouveau rétrovirus MSRV associé à la sciérose en plaques (première partie)" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 6, juin 1998 (1998-06), pages 495-499, XPOD2101380 MONTREUIL FR figures 2,3 Database GenBank Séquence AC X93499 mRNA de H. sapiens pour la protéine rab7 10 février 1997 XPO02119234 & VITELLI R ET AL: "Molecular cloning and expression analysis of the human rab7 GTP-ase complementary deoxyribonucleic acid" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 229, no. 3, 1996, pages 887-890, ORLANDO, FL US FR 2 737 500 A (BIO MERIEUX) 7 février 1997 (1997-02-07) cité dans la demande le document en entier WO 99 02666 A (BIO MERIEUX) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOS: 1-3 de cette demande et SEQ ID NO:118 avec SEQ ID NOs:22 et 120 de cette demande WO 99 02696 A (BIO MERIEUX ;BESEME FREDERIC (FR); BLOND JEAN LUC (FR); BOUTON OLI) 21 janvier 1999 (1999-01-21) Comparez SEQ ID NOS: 4, 5, 7, 9 et 11 avec SEQ ID NOS: 1-3 de cette demande. ALLIEL PM ET AL: "Rétrovirus endogènes et sclérose en plaques. II. HERV-7q" COMPTES RENDUS DES SEANCES DE L'ACADEMIE DES SCIENCES SERIE III: SCIENCES DE LA VIE., vol. 321, no. 10, octobre 1998 (1998-10), pages 857-863, XPO02101381 MONTREUIL FR le document en entier

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Dome internationale No

PCT/FR 99/01513

(Sulus) U	CHARLES COMORGES COMMERCES COM	
Catégorie °	OCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indicationdes passages pertinents	no. des revendications visées
Р,Х	WO 99 26972 A (GENETICS INSTITUTE, INC.) 3 juin 1999 (1999-06-03) comparez SEQ ID NO:4 avec a.a. 131-668 de séquence 22 de cette demande	1-4
4		24,25

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C ande internationale n° PCT/FR 99/01513

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherch (suite du point 1 de la première feuille)
Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:
1. Les revendications nos se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. X Les revendications n ^{os} 8 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier: Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).
Cadre il Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)
L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:
voir feuille supplémentaire
1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n os
Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n
Remarque quant à la réserve Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre 1.2

Revendications nos.: 8

Le revendication 8 présente à trait à une très grande variété de composés. Un fondement au sens de L'Article 6 PCT et un exposé au sens de l'Article 5 PCT ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement et l'exposé de l'invention dans la description est si limité q'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1, 9, 21-23, 26 (complet), 28, 10-20 et 27-37 (partiellement)

Fragments d'acide nucléique derivé du HERV-7q env, réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

2. revendications: 2-7, 10-20, 27-37(tous partiellement)

Fragments d'acide nucléique derivé du HERV-7q gag, réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

3. revendications: 2-7, 10-20, 27-37(tous partiellement)

Fragments d'acide nucléique humaines similaires à HERV-7q (SEQ ID NOs: 4-21 et 61), réactifs de diagnostic, applications et kits diagnostiques, peptides, compositions et applications pharmaceutiques, anticorps et animaux transgéniques correspondants.

4. revendications: 24, 25

Compositions comprenant un motif de type CKS, dans la mesure ou ces compositions ne contiennent pas une séquence selon la première invention.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE Demany Iternationale No

Renseignements relatifs aux ...embres de familles de brevets

PCT/FR 99/01513

Document brevet c au rapport de rechen		Date de publication		embre(s) de la ille de brevet(s)	Date de publication
WO 9823755	Α	04-06-1998	EP	0942987 A	22-09-1999
FR 2737500	Α	07-02-1997	AU	6823296 A	 05-03-1997
			BG	101355 A	30-12-1997
			BR	9606566 A	30-12-1997
			CA	2201282 A	20-02-1997
			CZ	9701357 A	17-06-1998
			EP	0789077 A	13-08-1997
			WO	9706260 A	20-02-1997
			HU	9900425 A	28-05-1999
			JP	11502416 T	02-03-1999
			NO	971493 A	03-06-1997
		•	NZ	316080 A	29-04-1999
			PL	319512 A	18-08-1997
			SK	56797 A	09-09-1998
WO 9902666	Α	21-01-1999	FR	2765588 A	08-01-1999
			AU	8545098 A	08-02-1999
WO 9902696	Α	21-01-1999	AU	8447098 A	08-02-1999
WO 9926972	Α	03-06-1999	AU	1417899 A	15-06-1999